

# ГИНЕКОЛОГИЯ

журнал для практикующих врачей



# GYNECOLOGY

THE JOURNAL FOR THE PROFESSIONALS IN GYNECOLOGY AND WOMEN'S HEALTH

2019 | TOM VOL. 21 | № 3

20  
лет

журналу



MEDIAMEDICA

# ГИНЕКОЛОГИЯ

журнал для практикующих врачей

ISSN 2079-5696 (Print)  
ISSN 2079-5831 (Online)

[gynecology.orscience.ru](http://gynecology.orscience.ru)

2019 | том 21 | №3

«Гинекология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере акушерства, гинекологии и женского здоровья.  
Год основания журнала – 1999.

Главный редактор журнала:

**Прилепская Вера Николаевна,**

д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

Ответственный секретарь:

**Куземин Андрей Александрович,**

к. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

• **Серов Владимир Николаевич,**

академик РАН, д. м. н., профессор, Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов», Москва, Россия

• **Савельева Галина Михайловна,**

академик РАН, д. м. н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

• **Сухих Геннадий Тихонович,**

академик РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

• **Вихляева Екатерина Михайловна,**

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

• **Мельниченко Галина Афанасьевна,**

академик РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

• **Козаченко Владимир Павлович,**

д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

• **Краснопольский Владислав Иванович,**

академик РАН, д. м. н., профессор, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, Россия

• **Пестрикова Татьяна Юрьевна,**

д. м. н., профессор, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

• **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна,**

д. м. н., профессор, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

• **Иоханнес Битцер,**

д-р медицины, профессор, Больница Университета Базеля, кафедра акушерства и гинекологии, Базель, Швейцария

• **Давид Серфати,**

д-р медицины, профессор, Госпиталь Сен-Луи, Париж, Франция

• **Джорджи Бартфай,**

д-р медицины, профессор, Университет Сегеда, Сегед, Венгрия

• **Андреа Дженаззани,**

д-р медицины, профессор, Пизанский университет, кафедра клинической и экспериментальной медицины, Пиза, Италия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.  
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63961 от 18 декабря 2015 г.  
Периодичность: 6 раз в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издатель: ИП Берлин А.В.

Адрес издателя:

125239, Москва, б-р Матроса Железняка, 33/1

Адрес типографии:

107023, Москва, ул. Электрозаводская, 21

Общий тираж: 15 тыс. экз.

Журнал распространяется бесплатно и по подписке.

Каталог «Пресса России» 29572.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. [orscience.ru](http://orscience.ru)

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Все права защищены. 2019 г.

## Объединённая редакция

Адрес: 127055,  
Россия, Москва,  
ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: [orscience.ru](http://orscience.ru)

E-mail: [or@hmpm.ru](mailto:or@hmpm.ru)

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научный редактор:

Д.В. Волкова

Литературный редактор-

корректор:

М.Э. Витвицкая

Дизайн и верстка:

С.Л. Сиротин

## ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054,  
Россия, Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес:

127055, Москва, а/я 37

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Сайт: [con-med.ru](http://con-med.ru)

E-mail: [media@con-med.ru](mailto:media@con-med.ru)

Советник по управлению  
и развитию: Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми  
клиентами: Н.А. Зуева

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджер по рекламе:

С.Ю. Шульгина

Подписка:

[subscribe@con-med.ru](mailto:subscribe@con-med.ru)

+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

# GYNECOLOGY

THE JOURNAL FOR THE PROFESSIONALS IN GYNECOLOGY AND WOMEN'S HEALTH

ISSN 2079-5696 (Print)  
ISSN 2079-5831 (Online)

[gynecology.orscience.ru](http://gynecology.orscience.ru)

2019 | VOL. 21 | No 3

The "Gynecology" is a peer reviewed Journal that since 1999 has served the interests of gynecologists, endocrinologists and all other professionals in gynecology and women's health by providing on bi-monthly basis clinical information and practical recommendations to various aspects in the field of women's health.

The Journal welcomes papers both from researcher and clinical gynecologist, endocrinologist and pharmacologist from all around the globe to deliver up-to-date and authoritative coverage of leading research and clinical practice relevant to specialists in CIS and other countries.

## Editor-in-Chief:

**Vera N. Prilepskaya,**

M.D., Ph.D., Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

## Managing Editor:

**Andrey A. Kuzemin,**

M.D., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

## EDITORIAL BOARD

- **Vladimir N. Serov,**  
M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Moscow, Russia
- **Galina M. Savelyeva,**  
M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
- **Gennadiy T. Sukhikh,**  
M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
- **Ekaterina M. Vikhliava,**  
M.D. Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
- **Galina A. Melnichenko,**  
M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Endocrinology Research Centre, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- **Vladimir P. Kozachenko,**  
M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
- **Vladislav I. Krasnopolsky,**  
M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia
- **Tatyana Y. Pestrikova,**  
M.D., Ph.D., Professor, The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
- **Tatiana E. Belokrinskaya,**  
M.D., Ph.D., Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russia
- **Johannes Bitzer,**  
M.D., Ph.D., Professor, Universitätsspital Basel, Department of Obstetrics and Gynecology, Basel, Switzerland
- **David Serfaty,**  
M.D., Ph.D., Professor, Hospital Saint-Louis, Paris, France
- **Georgy Bartfai,**  
M.D., Ph.D., Professor, University of Szeged, Szeged, Hungary
- **Andrea Genazzani,**  
M.D., Ph.D., Professor, Università di Pisa, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa, Italy

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media

Registration number: ПИ №ФС77-63961.

Publication frequency: 6 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Publisher: IP Berlin A.V.

Publisher address: 33/1 Matrosa Zhelezniaka blvd, Moscow, Russia

Printing House: 21 Electrozavodskaya st., Moscow, Russia

Circulation: 15 000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

[orscience.ru](http://orscience.ru)

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.  
All rights reserved. 2019.

## Ob'yedinennaya redaktsiya

### Address:

31c4 Novoslobodskaya st.,  
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: [orscience.ru](http://orscience.ru)

E-mail: [or@hmpmp.ru](mailto:or@hmpmp.ru)

### Medical Director:

Boris A. Filimonov

### Chief Executive:

Evelina A. Batova

### Science Editor:

Darya V. Volkova

### Literary Editor-proofreader:

Marina E. Vitvitskaya

### Design and layout:

Sergey L. Sirotin

## MMA "MediaMedica"

### Address:

19 Zhukov tr., Moscow, Russia

### Postal address:

P.O.B. 37, Moscow, 127055

Phone: +7 (495) 926-29-83

On-line version: [con-med.ru](http://con-med.ru)

E-mail: [media@con-med.ru](mailto:media@con-med.ru)

### Management and development Adviser:

Tatiana L. Skorobogat

### Key account Manager:

Nelly A. Zueva

### Advertising services Director:

Natalia M. Surova

### Advertising services Manager:

Svetlana J. Shulgina

### Subscription: [subscribe@con-med.ru](mailto:subscribe@con-med.ru)

+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

## СОДЕРЖАНИЕ

### ЛЕКЦИЯ

ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения

В.Н. Прилепская

6

### ОБЗОР

Эпигенетические факторы и молекулярные маркеры риска ранних потерь беременности

Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая

9

### ОБЗОР

Гормональная контрацепция как метод социальной адаптации женщин в современном обществе

Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов, Т.Д. Ковалева

17

### ОБЗОР

Миома матки, лапароскопическая хирургия и морцелляция. Обзор литературы

А.А. Серегин, А.Б. Надежденская, А.В. Асатурова, Д.Л. Оводенко

22

### ОБЗОР

Факторы, влияющие на трудности диагностики и профилактики хламидийной инфекции

С.О. Дубровина, Л.В. Рубаник, О.А. Ардинцева, В.С. Гимбут

26

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин

А.М. Зиганшин, В.А. Мудров

30

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Особенности течения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с персистирующей папилломавирусной инфекцией

Т.В. Клинышкова, М.С. Буйан

35

### МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ

Менопаузальная гормональная терапия – эффективный инструмент в руках гинеколога

40

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Метастатическое поражение головного мозга у больной раком шейки матки: клиническое наблюдение

Н.В. Севян, В.Б. Карахан, А.Х. Бекашев, Д.Р. Насхлеташвили, Н.А. Козлов, Е.В. Прозоренко, Д.М. Белов, Д.Е. Автомонов, А.А. Митрофанов, М.В. Ломая, Л.Т. Мамедова, Б.И. Поляков

46

## CONTENT

### LECTURE

HPV-associated cervical diseases: screening, methods of examination, principles of treatment

Vera N. Prilepskaya

6

### REVIEW

Epigenetic factors and molecular markers of the risk of early pregnancy losses

Nataly I. Frolova, Tatiana E. Belokrinitskaya

9

### REVIEW

Hormonal contraception as a method of social adaptation of women in modern society

Tatyana Yu. Pestrikova, Elena A. Yurasova, Igor V. Yurasov, Tamara D. Kovaleva

17

### REVIEW

Uterine fibroids, laparoscopic surgery and morcellation. Literature review

Alexander A. Seregin, Anastasiia B. Nadezhdenskaya, Aleksandra V. Asaturova, Dmitry L. Ovodenko

22

### REVIEW

Factors affecting the difficulty of diagnosing and preventing chlamydial infection

Svetlana O. Dubrovina, Liudmila V. Rubanik, Oksana A. Ardintseva, Vitaliy S. Gimbut

26

### ORIGINAL ARTICLE

Optimization of complex therapy of inflammatory diseases of women pelvic organs

Aydar M. Ziganshin, Viktor A. Mudrov

30

### ORIGINAL ARTICLE

The specific features of cervical intraepithelial neoplasia associated with persistent HPV infection

Tatyana V. Klinyshkova, Mariia S. Buyan

35

### CONFERENCE PROCEEDINGS

Menopause hormone therapy is an effective tool in the hands of a gynecologist

40

### CLINICAL CASE

Metastatic brain lesions in patients with cervical cancer: a case report

Nadezhda V. Sevyan, Vladislav B. Karakhan, Ali Kh. Bekyashev, David R. Naskhletashvili, Nikolai A. Kozlov, Evgeniy V. Prozorenko, Dmitriy M. Belov, Dmitry E. Aftomonov, Alexey A. Mitrofanov, Marina V. Lomaya, Lala T. Mamedova, Boris I. Polyakov

46

# ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения

В.Н. Прилепская✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

✉VPrilepskaya@mail.ru

## Аннотация

В данной статье представлены сведения о современных принципах диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний. За последние 10 лет уровень заболеваемости и смертности от рака шейки матки значительно возрос. Обследование и наблюдение пациенток с персистенцией вируса папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенных типов является важным звеном в профилактике рака. В статье представлены методы диагностики, лечения заболеваний шейки матки, а также возможности фармакотерапии при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки.

**Для цитирования:** Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения. Гинекология. 2019; 21 (3): 6–8. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190595

Lecture

# HPV-associated cervical diseases: screening, methods of examination, principles of treatment

Vera N. Prilepskaya✉

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

✉VPrilepskaya@mail.ru

## Abstract

This article presents information about modern principles of diagnosis and treatment of HPV-associated diseases. Behind cervical cancer morbidity and mortality rates over the past 10 years increase significantly. Examination and observation of patients with human papillomavirus persistence of highly oncogenic types is important a link in cancer prevention. The article presents diagnostic methods, treatment of cervical diseases, as well as the possibility of pharmacotherapy in HPV-associated diseases.

**Key words:** human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer.

**For citation:** Prilepskaya V.N. HPV-associated cervical diseases: screening, methods of examination, principles of treatment. Gynecology. 2019; 21 (3): 6–8. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190595

## Введение

Всемирная организация здравоохранения признала онкологическую опасность высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) и его ведущую роль в этиологии рака шейки матки (РШМ). Как известно, вирусный геном трансформирует клетки эпителия шейки матки и приводит к развитию дисплазий шейки матки различной степени тяжести (цервикальная интраэпителиальная неоплазия – CIN I–III) и РШМ. При инвазивном РШМ в 95% случаев выявляется ВПЧ.

Риск заражения ВПЧ существует в любом возрасте, однако наиболее частое инфицирование характерно для молодых женщин и особенно для подростков (20%). Частота инфицирования у женщин 45–55 лет составляет 5%. В 80–90% случаев папилломовирусная инфекция (ПВИ) спонтанно регрессирует, однако в 10–20% случаев ВПЧ длительно персистирует и повышается риск развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний [1].

К ВПЧ-ассоциированным заболеваниям относятся предраковые и злокачественные образования шейки матки, вульвы, влагалища и ануса, ротовой полости и гортани, рецидивирующий респираторный папилломатоз, аногенитальные кондиломы [2–6].

Случаи ВПЧ-ассоциированных раков возросли. Так, рак вульвы и влагалища составляет 5% всех гинекологических раков (40 тыс. случаев в год), анальный рак – 100 тыс. случаев ежегодно (40 тыс. у мужчин и 60 тыс. – у женщин). В настоящее время доказано, что анальные неоплазии (анальная интраэпителиальная неоплазия – AIN), как и цервикальные (CIN) строго ассоциированы с ВПЧ-инфекцией. Так у 23,3% пациенток с морфологически верифицированными CIN выявлены AIN различной степени тяжести [7]. Отмечается рост ВПЧ-обусловленной экстрагенитальной патологии, в частности, рецидивирующего респираторного папиллома-

тоза (ВПЧ 6, 11-го типа), плоскоклеточного рака легких (6, 11, 16, 18-го типа), рака гортани (16, 18-го типа), очаговой гиперплазии эпителия (13, 32-го типа), папиллом конъюнктивы (6, 11-го типа), оральных бородавок (2, 4-го типа), оральных кондилом (6, 11-го типа), красного папилломатоза полости рта (6, 11-го типа). Следует отметить, что 15–20% всех случаев рака ротовой полости и глотки вызвано ВПЧ. Для всех перечисленных поражений, обусловленных ВПЧ-инфекцией, единый скрининг разработан только для шейки матки [8].

Скрининг – это система первичного обследования групп клинически бессимптомных лиц с целью выявления случаев заболевания. В отличие от шейки матки для выявления патологии вульвы, влагалища, ануса и экстрагенитальной патологии скрининг не разработан. Принципы обследования больных с патологией шейки матки направлены на диагностику изменений эпителия шейки матки, которые вызваны ВПЧ.

К методам исследования состояния эпителия шейки матки, вульвы, влагалища и ануса относятся: молекулярно-генетические [ВПЧ-тест (генотипирование вируса) с определением вирусной нагрузки, экспрессия вирусных онкобелков E6, E7]; цитологический (РАР-тест, жидкостная цитология); расширенная кольпо-, вульво-, вагиноскопия; биопсия шейки матки, вульвы, влагалища с гистологическим исследованием биопсийного материала; иммуноцитохимическое и иммуногистохимическое определение онкобелков p16, ki67; оптико-электронное сканирование ткани шейки матки, вульвы, влагалища; аноскопия с высоким разрешением (при помощи кольпоскопа); определенные биомаркеры (мРНК, микроРНК, метилирование).

Классическая схема выявления патологии шейки матки включает: первичный скрининг – цитология, ВПЧ-тест; углубленное изучение состояния эпителия шейки матки – кольпоскопия; высокодоказательные методы – прицельная биопсия с гистологическим исследованием биоптата.

Цитологическое исследование мазков (PAP-тест) являлось до настоящего времени основой скрининговых программ, направленных на раннее выявление ВПЧ-ассоциированного предрака и рака. Снижение смертности на 20–60% было достигнуто благодаря внедрению скрининговых государственных программ (1960–2000-е годы), базирующихся на PAP-тесте, в Европе и Северной Америке [9].

Жидкостная цитология, появившаяся в конце 1990-х годов, имеет ряд существенных преимуществ по сравнению с традиционным цитологическим исследованием: низкая частота неадекватных мазков (уменьшение артефактов, связанных с фиксацией и хранением мазков); исследование всего полученного материала с возможностью до 6 одинаковых по клеточному составу образцов из одной цитологической системы; возможность иммуноцитохимического исследования маркеров p16 (INK4a) и Ki-67 в цитологическом материале. P16ink4a – протеин, участвующий в регуляции клеточного цикла. В нормальных эпителиальных клетках шейки матки P16ink4a экспрессируется в очень малом количестве и иммуногистохимическими методами не выявляется. Ki-67 – показатель пролиферативной активности опухолевой ткани, прогностический фактор при оценке течения предрака и РШМ, его гиперэкспрессия связана с неблагоприятным течением процесса, при CIN отмечается повышение экспрессии.

Возможности ВПЧ-теста в России в настоящее время включают определение 4 типов ВПЧ – 16, 18, 6, 11-й (метод полимеразной цепной реакции – ПЦР); качественное и количественное определение 21-го типа ВПЧ методом ПЦР в режиме реального времени [16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44 (55), 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 82, 6, 11-го]; определение ВПЧ высокой группы риска; количественное определение типов ВПЧ, входящих в состав Digene-теста (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 6, 11-го) [10].

Рядом авторов установлено, что прогностическая значимость ВПЧ-теста более высокая при первичном скрининге у женщин старше 30 лет в сочетании с цитологическим исследованием, при сомнительных результатах цитологического исследования (ASCUS), для мониторинга пациенток после деструктивной терапии CIN II–III, при длительной персистенции ВПЧ высокоонкогенных типов [11].

К очевидным преимуществам ВПЧ-теста относятся его высокая чувствительность, возможность оценить дальнейший риск прогрессирования процесса, использование в группе женщин, вакцинированных против ВПЧ и т.д. Метод ПЦР в режиме реального времени позволяет определить количество ДНК клинически значимых типов ВПЧ в образце, в отличие от обычной ПЦР. В ряде исследований предложено использовать вирусную нагрузку в качестве маркера, с помощью которого можно определить клинически значимую концентрацию вируса, что крайне важно при длительной его персистенции. В клинической практике определение мРНК E6 и E7 используется для более точной диагностики и прогнозирования течения неопластических процессов шейки матки. В настоящее время существует тест-системы, при помощи которых производится определение мРНК E6/E7 ВПЧ [12]. В январе 2015 г. FDA (Food and Drug Administration) рекомендовала проводить типирование ВПЧ всем женщинам с 25-летнего возраста как первый этап программы по скринингу РШМ.

Визуальный метод является альтернативой цитологии в тех случаях, когда она невыполнима. Оценка состояния эпителия влагалища и шейки матки может производиться визуально с применением проб с 3–5% уксусной кислотой и раствором Люголя. Чувствительность и специфичность его составляют 69–72%. Может использоваться хорошо обученным медперсоналом при отсутствии кольпоскопа.

Следует подчеркнуть, что специфических кольпоскопических признаков ВПЧ-поражения эпителия шейки матки нет, косвенными признаками являются ацетобелый эпителий, пунктация, мозаика, степень выраженности которых зависит от тяжести процесса.

Аноскопия с использованием кольпоскопа у пациенток с тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями позволяет визуализировать анальную зону трансформации и выявлять участки поражения (AIN). Анальные неоплазии часто сочетаются с тяжелыми CIN.

По результатам проведенной аноскопии с высоким разрешением у пациенток с CIN были выявлены выраженные изменения (ацетобелый эпителий с мозаикой, атипические сосуды, йод-негативный участок с четкими границами), которые являлись признаками более тяжелого поражения у 8,7% пациенток с CIN [13].

Цервикальный скрининг, популяционный и целенаправленный – это эффективная стратегия ранней диагностики предраковых заболеваний и РШМ. Эффективность скрининга достигается за счет активного привлечения женщин, не проходивших обследование. Организованного скрининга РШМ в России пока нет, однако по приказу Минздрава России от 03.02.2015 №36ан проводится диспансеризация с обязательным забором PAP-теста. В России популярен оппортунистический скрининг (14–30%), межскрининговый интервал варьирует от 1 года до 5 лет.

К скрининговым тестам относятся цитология (традиционная/жидкостная), ВПЧ-тест, визуальный метод с пробами (альтернатива для развивающихся стран), определение биомаркеров. Методика самозабора цитологических мазков – в перспективе. Основной метод скрининга РШМ в настоящее время в России – традиционная или жидкостная цитология.

В России скрининг РШМ регулируется тремя приказами Минздрава России и в соответствии с ГОСТ: Приложение №20 к «Порядку оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утверждено Приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 №572н, в котором предусмотрен контроль отделяемого из цервикального канала на ВПЧ методом ПЦР; Приказ Минздрава России от 26 октября 2017 №869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения»; «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденный Приказом Минздрава России №572н от 01.11.2012 (ред. от 12.01.2016) и зарегистрированный в Минюсте России 02.04.2013 №27960.

Согласно рекомендациям международных организаций по скринингу РШМ (2012–2016 гг.) возраст начала скрининга – 21 год; возраст окончания скрининга – 65 лет и старше; методы скрининга – цитология и ВПЧ-тест (30–65 лет) – ко-тест. Вышеприведенное не рекомендуется для женщин групп высокого риска (CINII/III и РШМ в анамнезе и при иммуносупрессивных заболеваниях)\*.

Скрининг следует прекратить женщинам старше 65 лет; если в анамнезе в течение последних 20 лет не было CINII/III; если 2 последних ко-теста (цитология + ВПЧ-тест) в течение последних 10 лет – отрицательные; после гистерэктомии при отсутствии в анамнезе CIN2+ [14, 15].

В процессе и после проведения вакцинации против ВПЧ принципы скрининга не изменяются. Наиболее приемлемый метод скрининга для вакцинированных женщин – ВПЧ-тест.

Новая прогрессивная стратегия цервикального скрининга: обследование на наличие ВПЧ (ввиду большей чувствительности в сравнении с цитологическим методом); цитологическое исследование проводят только ВПЧ-позитивным женщинам; с 2018 г. страны Европейского союза переходят на первичный скрининг РШМ путем обследования только на ВПЧ у молодых женщин [16].

Основная задача лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний заключается в удалении атипически измененного эпителия шейки матки с использованием различных методов деструкции врачом, хорошо владеющим методом. К деструктивным методам относятся: аблятивные (аргоноплазменная и CO<sub>2</sub>-лазерная абляция пораженных тканей); эксцизионные – петлевая электроэксцизия (LEEP – loop electrosurgical

\*ACOG, ACS – American Cancer Society, ASCCP – American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCP – American Society for Clinical Pathology, USPSTF – US Preventive Services Task Force.

excision procedure/LLETZ – large loop excision of the transformation zone). Эксцизия предпочтительнее, поскольку возможно гистологическое исследование материала. Ножевая конизация шейки матки пока также рассматривается как один из методов органосохраняющего лечения CIN [17].

Абляция – это метод, при котором пораженный участок эпителия шейки матки разрушается, и нет возможности проведения морфологического исследования. Недостаток метода – отсутствие материала для гистологического исследования и возможности подтверждения диагноза. Показания к абляции CIN II при наличии условий: зона трансформации визуализируется полностью; нет признаков атипичии желез и инвазивных поражений; поражения ограничены экзоцервиксом, полностью визуализируются; эндоцервикс не вовлечен в патологический процесс; ранее не проводилось хирургическое лечение (данные цитологического, гистологического и кольпоскопического исследований соответствуют друг другу).

Показания к эксцизии: CIN II/III, неудовлетворительная кольпоскопическая картина при неоднократно выявляемой цитологической патологии; поражения шейки матки, распространяющиеся в цервикальный канал; расхождение цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований; подозрение на микроинвазивный рак; рецидивирующая CIN. Преимущество эксцизионных методов – наличие ткани для дальнейшего гистологического исследования.

Фармакотерапия включает: антибактериальные препараты – противовоспалительное этиотропное действие; противовирусное лечение – снижает вероятность персистенции ВПЧ-инфекции и возникновения рецидивов заболевания; иммуномодулирующее лечение – подавляет репликацию вируса, усиливает защитные механизмы иммунной системы, особенно у пациентов с ее нарушениями.

К иммуномодулирующим препаратам относятся: инозин пранобекс, Алдара (имиквимод), Аллокин-альфа, Панавир, Галавит, Виферон, Генферон, Гроприносин, Ликопид, препараты, воздействующие на онкобелки, апоптоз и др.

Принципы лечения – соблюдение инструкции; эффективность лечения подтверждается клинически.

По данным GCP-исследований, инозин пранобекс (Изопринозин, Гроприносин) – один из немногих иммуномодуляторов, который зарегистрирован в большинстве стран Европы. Входит в список рекомендованных препаратов для лечения остроконечных кондилом и бородавок (европейское руководство), российский протокол ведения больных с ПВИ; имиквимод (5% крем) – Алдара [18, 19].

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата инозин пранобекс рекомендуется применять при лечении следующих ВПЧ-ассоциированных заболеваний:

- остроконечные кондиломы: 2 таблетки 3 раза в день в комбинации с хирургическим лечением в течение 14 дней, далее 3 курса с интервалами в 1 мес;
- субклиническая форма ВПЧ (кондиломатозный цервицит и вагинит, инвертированные и плоские кондиломы): 2 таблетки 3 раза в день в течение 14–28 дней в виде монотерапии.

## Заключение

Таким образом, раннее выявление (скрининг) ВПЧ-обусловленных заболеваний и рациональный подход к ведению пациентов с применением научно обоснованных методов диагностики и лечения позволяют предотвратить онкологические заболевания аногенитальной области.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declare that there is not conflict of interests.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Прилепская Вера Николаевна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, зав. научно-поликлиническим отделением ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова», заслуженный деятель науки РФ. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2019

## Литература/References

1. Bruni L et al. *ICO Information Centre on HPV and Cancer. Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary report 7 October 2016.* <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
2. Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция. Теоретические и практические аспекты. ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Dovletkhanova E.R., Prilepskaya V.N. Papillomavirus infection. Theoretical and practical aspects. GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
3. Hoots BE et al. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer* 2009; 124: 2375–83.
4. IARC. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human papillomaviruses. Vol 90.* Lyon, France: IARC, 2007.
5. Munoz N et al. *Vaccine* 2006.
6. Larson D et al. *Journal Compilation 2010 HPV image reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [EMBO J] (Modis Y et al. EMBO J. 2002;21:4754–4762), copyright 2002. GW: permission from NZ DermNet; RRP: permission from Glikman D., et al. N Engl J Med 2005 CC, AIS: permission from Sellors J.W. and Sankaranarayanan R. A Beginner's manual. IARC Press, 2003 Vulv C: permission from BSIP.*
7. Назарова Н.М., Бурменская О.В., Суламанидзе Л.А. и др. Распространенность типов вируса папилломы человека аногенитальной области у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. *Акушерство и гинекология.* 2015; 12: 89–96. [Nazarova N.M., Burmenskaia O.V., Sulamanidze L.A. et al. Rasprostranennost' tipov virusa papillomy cheloveka anogenital'noi oblasti u patsientok s VPCh-assotsirovannymi zabolevaniami sheiki matki. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; 12: 89–96 (in Russian).]
8. Centers for Disease Control and Prevention. *STD trends in the United States: 2010 national data for gonorrhea, chlamydia, and syphilis.* <http://www.cdc.gov/std/stats10/trends.htm>
9. *Отчетный доклад ВОЗ, 2014.* [Otechetnyi doklad VOZ, 2014 (in Russian).]
10. Прилепская В.Н. *Заболевания шейки матки и генитальные инфекции.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Prilepskaya V.N. *Cervical Diseases and Genital Infections.* Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
11. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G et al. *ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2016;* 2–25.
12. Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. *ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guidelines Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer.* *CA Cancer J Clin* 2012; 62 (3): 147–72.
13. Суламанидзе Л.А., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. и др. Результаты ВПЧ-генотипирования эпителия шейки матки и анальной области у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. *Гинекология.* 2016; 18 (1): 45–8. [Sulamanidze L.A., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N. et al. Results of the study of HPV-typing of anogenital area in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecology.* 2016; 18 (1): 45–8 (in Russian).]
14. Rodrigues AC et al. *JNCI* 2009; 101: 721.
15. Chen HC et al. *JNCI* 2016.
16. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383 (9916): 524–32.
17. Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. *ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guidelines Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer.* *CA Cancer J Clin* 2012; 62 (3): 147–72.
18. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. *Европейское руководство по лечению дерматологических болезней.* М.: МЕДпресс-информ, 2008. [Katsambas A.D., Lotti T.M. *European Dermatological Disease Guidelines.* Moscow: MEDpress-inform, 2008 (in Russian).]
19. Кисина В.И., Воробьев П.А. *Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем.* М.: Ньюдиамед, 2011. [Kisina V.I., Vorob'ev P.A. *Management protocols. Sexually transmitted infections.* Moscow: N'iudiamed, 2011 (in Russian).]

**Vera N. Prilepskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>

# Эпигенетические факторы и молекулярные маркеры риска ранних потерь беременности

Н.И. Фролова<sup>✉</sup>, Т.Е. Белокриницкая

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

<sup>✉</sup>taasyaa@mail.ru

## Аннотация

**Обоснование.** Самопроизвольный выкидыш является распространенным осложнением беременности. По современным данным, 10–20% клинически диагностированных беременностей заканчиваются прерыванием в ранние сроки. Обзорная статья посвящена современным представлениям об этиологии и патогенезе ранних потерь беременности.

**Цель.** Оценить роль эпигенетических факторов и молекулярно-генетических детерминант в патогенезе и предикции выкидышей в ранние сроки гестации.

**Материалы и методы.** Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) за последние 10–15 лет. В обзор включены статьи из рецензируемой литературы и клинические протоколы профессиональных сообществ.

**Результаты.** Во многих исследованиях доказан вклад различных эпигенетических факторов в патогенез самопроизвольных выкидышей и обоснована молекулярно-генетическая детерминированность этого осложнения беременности.

**Заключение.** Выкидыш в ранние сроки гестации обусловлен суммарным воздействием эпигенетических и молекулярно-генетических факторов, наличием межгенных взаимодействий, в результате которых нарушаются физиологические функции и изменяется течение патологических реакций организма матери в пре-концепционном периоде и далее в течение беременности.

**Ключевые слова:** выкидыш, молекулярные маркеры, эпигенетика.

**Для цитирования:** Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е. Эпигенетические факторы и молекулярные маркеры риска ранних потерь беременности. Гинекология. 2019; 21 (3): 9–16. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190523

Review

## Epigenetic factors and molecular markers of the risk of early pregnancy losses

Nataly I. Frolova<sup>✉</sup>, Tatiana E. Belokrinitskaya

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

<sup>✉</sup>taasyaa@mail.ru

## Abstract

**Background.** Miscarriage is a common complication in early pregnancy. Current studies have shown a higher prevalence of miscarriage, ranging from 10 to 20%. The review is devoted to modern concepts of etiology and pathogenesis of early pregnancy losses.

**Aim.** Assess the role of epigenetic factors and molecular-genetic markers in the pathogenesis and prediction of early pregnancy losses.

**Materials and methods.** In order to write this review domestic and foreign publications were searched in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) for the last 10–15 years. Relevant articles from the peer-reviewed literature and clinical practice guidelines were included.

**Results.** Many recent studies have proved the contribution of various epigenetic factors to the pathogenesis of spontaneous miscarriages, and the molecular-genetic determination such kinds of pregnancy complication has been confirmed.

**Conclusion.** The miscarriage in early gestation is driven by combined impact of epigenetic and molecular-genetic factors, as well as the presence of intergenic interactions. It may lead to deterioration of physiological functions, and maternal pathogenic pathways could be changed as during her periconceptual period as so during the pregnancy.

**Key words:** miscarriage, molecular markers, epigenetics.

**For citation:** Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E. Epigenetic factors and molecular markers of the risk of early pregnancy losses. Gynecology. 2019; 21 (3): 9–16. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190523

## Введение

Актуальность проблемы самопроизвольных выкидышей обусловлена их стабильной высокой частотой распространенности без тенденции к снижению, несмотря на достижения современной медицины, а также связанными с ними репродуктивными перинатальными потерями, психоэмоциональным стрессом для женщины и семьи, ожидающих ребенка [1–4]. По данным официальной статистики, 10–20% клинически диагностированных беременностей заканчиваются выкидышем в сроки до 22 нед [3], частота повторных самопроизвольных выкидышей составляет 1–5% [1, 4].

Известно, что значимым фактором, связанным с ранним самопроизвольным выкидышем, является предыдущая потеря беременности: риск последующей потери беременности у женщин с одним самопроизвольным выкидышем в анамнезе составляет 18–20%, после 2 выкидышей он достигает 30%, после 3 – 43%. Для сравнения: риск выкидыша у женщин, предыдущая беременность у которых закончилась успешно, составляет 5% [3]. В связи с этим сразу после

первой потери беременности следует предпринять усилия по выявлению ее возможной причины.

В фокусе современных представлений невынашивание беременности рассматривается как универсальный, интегрированный ответ женского организма на любое неблагоприятное в состоянии здоровья беременной, плода, окружающей среды и многих других факторов [5–7]. С позиций этиопатогенеза это классическое мультифакториальное заболевание, которое развивается в результате суммарного действия функционально ослабленных вариантов (аллелей) множества генов на фоне неблагоприятных внешних и внутренних факторов. Вклад и роль каждого генетического и средового фактора имеют существенные индивидуальные различия.

Общепризнанно, что наследственная предрасположенность к любым осложнениям беременности (невынашиванию, преэклампсии, плацентарной недостаточности, задержке роста плода и др.) не подразумевает под собой абсолютный риск возникновения данной патологии как таковой, однако в совокупности с оценкой других известных

факторов позволяет определить высокую вероятность ее развития [5, 8, 9].

Современные эпидемиологические исследования выявили, что риск невынашивания в ранние сроки беременности повышается с возрастом. Так, S. Bhattacharya и соавт. (2010 г.) на основании изучения большой когорты пациенток ( $n=151\ 021$ ) сделали заключение, что вероятность спонтанного выкидыша резко возрастает после 30 лет независимо от предшествующего акушерского анамнеза женщины [10]. W. Lo и соавт. (2012 г.) установили, что у женщин в возрасте 35 лет и старше удваивается риск повторных ранних потерь беременности в сравнении с возрастной группой моложе 35 лет (относительный риск – ОР 1,99; 95% доверительный интервал – ДИ 1,45–2,73) [11]. В возрасте от 20 до 30 лет риск самопроизвольного выкидыша составляет 9–17%, в 35 лет – 20%, в 40 лет – 40%, в 45 лет – 80% [12].

Исследования хорошего качества с высоким уровнем доказательности свидетельствуют, что анестезиологические газы, как профессиональные вредности, являются фактором риска невынашивания беременности. С участием большой когорты обследованных показано, что риск выкидыша у медицинских работников, контактировавших с анестезиологическими газами в операционных и отделениях реанимации ( $n=8032$ ), был практически в 2 раза выше, чем у медицинского персонала, не работающего в данных подразделениях ( $n=2525$ ); ОР 1,98; 95% ДИ 1,53–2,56 [4].

Многочисленными работами подтверждена роль хронического эндометрита в возникновении повторных выкидышей и преждевременных родов [6, 7].

Значимыми факторами, связанными с ранней потерей беременности, являются: употребление алкоголя (умеренное), кофеина (дозозависимый эффект: 4–5 чашек кофе, или более 100 мг кофеина), кокаина, курение (более 10 сигарет в день), ожирение, ионизирующее излучение, пестициды, хронические заболевания матери: антифосфолипидный синдром, тромбофилии, синдром поликистозных яичников, заболевания щитовидной железы, некорригированный сахарный диабет, возможно, целиакия (энтеропатия, связанная с повреждением ворсинок тонкой кишки), инфекции у матери (листериоз, сифилис, токсоплазмоз, хламидии), ряд лекарственных средств: итраконазол (противогрибковое средство), метотрексат (цитостатик), нестероидные противовоспалительные препараты (нарушают процессы имплантации за счет угнетения синтеза простагландинов), ретиноиды (оказывают тератогенный эффект), пароксетин и венлафаксин (антидепрессанты с сильным противотревожным действием) [2, 3, 12].

В настоящее время имеется большое количество фундаментальных работ, посвященных привычным ранним потерям беременности, однако их патогенез остается до конца не изученным, и в 40–50% клинических случаев причина остается полностью не выясненной. В качестве этиологических факторов этого осложнения периода гестации рассматриваются анатомический, иммунный, инфекционный, эндокринный, экологический, генетический [4]. Общепризнана точка зрения, что повторные выкидыши в ранние сроки беременности являются мультифакториальным заболеванием, в основе развития которого лежат эпигенетические и генетические факторы [13, 14].

Гестагены являются ключевыми гормонами беременности. Прогестерон – это единственный гормон в организме, основная функция которого состоит в развитии и поддержании беременности, другие же его свойства дублируются другими гормонами [15]. Доказана ведущая роль прогестерона в пролонгировании беременности через модулирование иммунного ответа на ранних сроках беременности, активацию синтеза лимфоцитами прогестерониндуцированного блокирующего фактора. Блокирующий фактор предотвращает вторичные воспалительные и тромботические реакции на трофобласте путем индукции выработки асимметричных защитных «блокирующих антител», препятствия дегрануляции клеток из пула натуральных киллеров, запуска синтеза T-helper (Th2)-зависимых цитокинов,

обеспечивающего преобладание физиологического Th2-опосредованного цитопротективного иммунного ответа [6, 16, 17]. Достаточный уровень прогестерона определяет тонус спиральных артерий и интенсивность кровотока в них, что необходимо для физиологического течения процесса плацентации и гестации в целом [18].

Рецептор прогестерона опосредует физиологические эффекты гормона. Он существует в двух изоформах – PR-A и PR-B. PR-A препятствует клеточной пролиферации, индуцированной эстрогеном или прогестероном, тогда как PR-B потенцирует ее. Известно несколько основных мутаций гена рецептора прогестерона, расположенного на длинном плече хромосомы 11: полиморфизм 331G/A в промоторной части гена и полиморфизм 1031G/C – в 1-м экзоне, 1978 G/T – в 3-м экзоне, 2310 C/T – в 5-м экзоне, инсерция в интроне G, названная PROGINs, и т.д.

Показано значительное увеличение частоты 3 мутантных аллелей 1031C, 1978T, 2310T гена PGR в группе пациенток с привычным невынашиванием беременности (ПНБ). Обнаружено, что частоты аллелей и генотипов функционального SNP [PROGINs (rs1042838)] были достоверно выше у пациенток с идиопатическими рецидивирующими ранними потерями беременности ( $p=0,006$ ), а гаплотип CC, состоящий из rs590688C>G и rs11224592T>C, напротив, ассоциирован со снижением риска данного заболевания ( $p=0,004$ ) [19]. W. Bahia и соавт. (2018 г.) выявлена ассоциация специфических вариантов рецепторов прогестерона PGR rs590688, rs10895068, rs1942836, а также гаплотипов PGR ATGCCGTC и ATTCGGTC с повторными выкидышами [20]. Эти и другие авторы считают генетические варианты рецепторов прогестерона кандидатами на роль предикторов данного осложнения беременности [5, 6, 19, 20].

Изучение генов главного комплекса гистосовместимости человека (Human Leukocyte Antigen – HLA) позволило по-новому взглянуть на роль иммунных механизмов в генезе привычной потери плода. Согласно современным представлениям, совместимость супругов по системе HLA приводит к неэффективной «маскировке» плаценты, в результате чего она становится доступной иммунной атаке со стороны материнского организма [16].

Система HLA осуществляет контроль взаимодействия всех иммунокомпетентных клеток организма, распознавание своих и чужеродных (в том числе измененных собственных) клеток, запуск и реализацию иммунного ответа и в целом обеспечивает выживание человека как биологического вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии. Несовместимость супругов по HLA-антигенам, а также несовместимость эмбриона и материнского организма по этой системе является важным условием, необходимым для сохранения и вынашивания беременности [21]. У супругов с идиопатическим ПНБ отмечена достоверно большая частота встречаемости одинаковых антигенов HLA класса II по сравнению с супружескими парами, где беременность развивается нормально [5].

Согласно некоторым данным, совместимость супругов по 2 и более антигенам системы HLA повышает риск потери беременности почти до 100% [5, 6]. Идентичные фетальные и материнские HLA-антигены встречаются чаще при невынашивании беременности в сравнении с парами, где беременность развивается нормально [22]. Так, установлено, что у 86,5% пациенток с антифосфолипидным синдромом определяется HLA DQ4, а при наличии аллеля DQA 0201 у мужчин из пар с невынашиванием в 50% случаев беременность заканчивалась анэмбрионией [5].

Многочисленными исследованиями в разных странах показано, что HLA-генотипы DRB1 03/–, DRB1 04/–, DQA1 0101/–, DQB1 0402/–, DQB1 0604/0605, DQB1 0501/0502 у матери являются значимыми факторами риска спонтанных потерь беременности [5, 6, 23, 24].

Особый интерес вызывает серия современных работ, посвященных изучению полиморфизма гена HLA-G у женщин с привычными потерями беременности [25–28]. Достоверная ассоциация с повторными выкидышами от-

мечена и для 14-bp инсерционно-делеционного полиморфизма гена HLA-G [25, 26].

В метаанализе W. Fan и соавт. (2014 г.), включившем 17 исследований (1786 пациенток и 1574 случая контроля), показано, что не все полиморфные гены и аллели 14-bp ассоциированы с риском невынашивания беременности. В целом для исследуемых полиморфизмов гена HLA-G не установлено статистически значимых ОР ранних потерь беременности: +14 bp vs -14 bp: ОР 1,13; 95% ДИ 0,96–1,32; +14 bp/+14 bp vs -14 bp/-14 bp: ОР 1,16; 95% ДИ 0,85–1,59; +14 bp/-14 bp vs -14 bp/-14 bp: ОР 1,21; 95% ДИ 0,92–1,58; доминантная модель: ОР 1,33; 95% ДИ 0,99–1,78; рецессивная модель: ОР 1,06; 95% ДИ 0,79–1,43. Однако более детальный подгрупповой анализ показал, что существует достоверная ассоциация между полиморфизмом HLA-G 14-bp и риском 3 и более выкидышей (+14 bp vs -14 bp: ОР 1,27; 95% ДИ 1,04–1,55; доминантная модель: ОР 1,52; 95% ДИ 1,16–1,99; модель +14 bp/-14 bp vs -14 bp/-14 bp: ОР 1,51; 95% ДИ 1,15–1,97) [25]. Будущие более масштабные и хорошо продуманные исследования могут в конечном итоге обеспечить лучшее, всестороннее понимание связи между полиморфизмом HLA-G 14-bp и рецидивирующими выкидышами.

Выявлена взаимосвязь гаплотипов UTR-5, UTR-7, UTR-8 с риском рецидивирующих потерь беременности [26], а гаплотип HLA-G UTR-1, напротив, снижал вероятность этого осложнения [27]. Обнаружен высокий риск ПНБ у носителей генотипа HLA-G UTR-3 +3010CC (ОР 2,05; 95% ДИ 1,05–4,00;  $p=0,035$ ) и сниженный – при генотипе +3142CC (ОР 0,49; 95% ДИ 0,25–0,95;  $p=0,035$ ), на основании чего было сделано заключение, что гаплотип HLA-G UTR-3 может претендовать на роль молекулярно-генетического предиктора данного осложнения беременности [27]. Однако многие механизмы участия аллелей генов системы HLA II класса в патогенезе невынашивания беременности остаются до конца не выясненными.

Согласно современным представлениям, такие процессы, как овуляция, имплантация и плацентация, развитие плода и успешное вынашивание беременности являются цитокинозависимыми и находятся под контролем иммунной системы [16]. Во всех этих процессах репродукции происходит активное межклеточное взаимодействие, реализуемое посредством нескольких семейств цитокинов, важнейшими из которых являются цитокины семейства интерлейкинов (ИЛ)-6, трансформирующего фактора роста  $\beta$ , ИЛ-1, а также хемокинов и ИЛ-15. Для физиологического течения имплантации эмбриона необходимо участие ряда молекул, в том числе LIF и ИЛ-11, относящихся к семейству ИЛ-6 [29].

Известно, что процесс децидуализации эндометрия контролируется ИЛ-11, который регулирует экспрессию генов-регуляторов клеточного цикла и компонентов экстрацеллюлярного матрикса [30].

Имплантация эмбриона в течение физиологической беременности ассоциирована со сдвигом цитокинового баланса в сторону преобладания факторов с иммуносупрессорной активностью. В течение беременности в зоне матки угнетается продукция цитокинов Th1 при одновременном усилении синтеза цитокинов Th2. Нарушение баланса Th1/Th2 является одной из причин развития патологии беременности [6, 7, 31]. При преобладании цитокинов Th1 наблюдается нарушение инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии матки. Трофобласт способен самостоятельно секретировать ИЛ-6, относящийся к провоспалительным цитокинам. Иммунный парадокс беременности является то, что, с одной стороны, ИЛ-6 наряду с другими цитокинами необходим для успешной имплантации и плацентации, а с другой – он может затруднять реализацию эффекторных реакций иммунной системы матери по отношению к плоду и тем самым участвовать в патогенезе многих осложнений беременности [6, 7, 18, 31].

Среди пациенток с потерями плода в анамнезе значимо чаще встречаются гетерозиготы по полиморфным маркерам генов IL10 (мутация 1, G-1082A), IL4 (C-589-T), TNF $\alpha$  (G-

308A), IL17f His161Arg (7488A/G) [32]. Таким образом, преобладание провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли  $\alpha$  и ИЛ-17 $\alpha$ ) на фоне высокого уровня противовоспалительных (ИЛ-10 и ИЛ-4) может свидетельствовать о нарушении процесса физиологической перестройки иммунной системы матери в иммуносупрессорном направлении.

Многочисленные современные исследования, посвященные изучению ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов (-31C-T IL1 $\beta$ , -589C-T IL4, -174G-C IL6, -592C-A, -819C-T IL10, -308G-A TNF $\alpha$ ) с невынашиванием беременности, получили противоречивые результаты.

Исследованиями Е.В. Машкиной и соавт. (2013 г.) выявлено увеличение доли гетерозигот -31CT гена IL1 $\beta$  в группе женщин с неразвивающейся беременностью (58,1%) по сравнению с группой женщин со спонтанными выкидышами (36,7%). При этом гетерозиготы по полиморфизму -592CA гена IL10 преобладали в группе с выкидышами (56,7%) в сравнении со здоровыми женщинами контрольной группы (32,5%). У женщин с самопроизвольными абортными частота распространенности аллеля -819T гена IL10 была выше по сравнению с группой контроля (0,33 и 0,23 соответственно), а частота аллеля -308A гена TNF $\alpha$ , напротив, была наименьшей (0,09; 0,197 в контроле и 0,226 при неразвивающейся беременности). Сделано заключение, что риск спонтанного аборта увеличивается при наличии в генотипе женщины аллелей -592A и -819T IL10, а также -308G гена TNF $\alpha$ . По полиморфизму гена IL6 различий между исследуемыми группами не выявлено [33].

При оценке аддитивной модели наследования признака обнаружены ассоциации аллеля 2R гена IL 4 (VNTR интрон 3) с невынашиванием беременности (ОР 1,52, 95% ДИ 1,08–2,14;  $p=0,05$ ) и аллеля G гена IL6 с тремя и более самопроизвольными выкидышами (ОР 2,10, 95% ДИ 1,24–3,56;  $p=0,05$ ) [34].

За последнее десятилетие были сделаны значительные успехи в понимании механизмов молекулярных событий, лежащих в основе клеточных реакций на внеклеточные сигналы. Значительный интерес представляет сигнальный путь митогенактивируемых протеинкиназ (mitogen-activated protein kinases – MAPK), который играет важную роль во многих аспектах иммунных воспалительных реакций, лежащих в основе ряда осложнений беременности, в том числе невынашивания. MAPK – серин-треониновые протеинкиназы, участвующие во внутриклеточном каскаде реакций фосфорилирования, которые начинаются после митогенного или генотоксического (мутагенного) воздействия на клетку внешних сигналов, а также в ответ на действие цитокинов или процесса апоптоза. Каскады реакций фосфорилирования регуляторных белков, осуществляемые с помощью MAPK, обеспечивают постепенное декодирование первичных эффекторных сигналов путем их передачи от поверхности клеток к ядру или другим внутриклеточным компонентам, завершающееся специфической активацией или подавлением активности факторов транскрипции или других регуляторных белков, что сопровождается изменением уровня экспрессии соответствующих генов. Идентифицировано более 10 представителей семейства MAPK, оказывающих клеточные эффекты путем фосфорилирования последующих метаболических звеньев сигнального каскада, в частности, транскрипционных факторов.

Для более глубокого понимания механизмов рецидивирующего выкидыша Н. Pan и соавт. (2018 г.) выполнили сравнительный анализ протеомного профиля ворсинчатой ткани плаценты пациенток с рецидивирующими выкидышами и здоровых матерей, проведя идентификацию 2805 белков и 79 998 пептидов. Углубленный дифференцированный анализ экспрессии 318 белков показал, что p38 MAPK (MAPK14) наряду с протромбином и ангиотензиногеном являются ключевыми факторами раннего эмбрионального развития и могут быть использованы в качестве предикторов ранних потерь беременности [35]. Помимо экспрессии транскрипционных регуляторных белков p38 MAPK участвует и в регуляции экспрессии провоспалитель-

ных цитокинов, что указывает на ее роль в развитии воспаления и дисфункции эндотелия [36] и во многом объясняет патогенетические механизмы прерывания беременности.

В последние годы особенно активно изучаются на субклеточном, клеточном и органном уровнях разные стадии морфогенеза плаценты, нарушения которого лежат в основе ряда осложнений беременности, в том числе невынашивания [37, 38]. Большой интерес представляют собой исследования микроРНК (miRNAs) – небольших некодирующих молекул РНК, которые играют критическую роль в регуляции экспрессии генов после транскрипции.

J. Wang и соавт. (2016 г.) обнаружили, что в децидуальной ткани пациенток с повторными потерями беременности экспрессия hsa-miR-516a-5p, -517a-3p, -519a-3p и -519d была значительно выше в сравнении с таковой при нормальной беременности. В ворсинках хориона женщин с рецидивирующими выкидышами экспрессия hsa-miR-100 и -146a-5p, а также Bcl-2 и Pten (целевого гена-предиктора hsa-miR-1 или hsa-miR-372) была достоверно выше, а hsa-miR-1 и -372 – существенно ниже относительно здоровых беременных [39]. Эти данные позволяют предположить, что патогенез рецидивирующих выкидышей может быть связан с изменением профилей экспрессии микроРНК в децидуальной ткани и ворсинках хориона. Особый интерес представляет aberrантная плацентарная экспрессия hsa-miR-1 и -372, которая может быть непосредственно вовлечена в прогрессирование процесса прерывания беременности в ранние сроки и обуславливать безэффективность проводимых профилактических и лечебных мероприятий.

Ксенобиотики являются значимыми эпигенетическими факторами невынашивания беременности [2–4]. Известно, что во время II стадии детоксикации реактивные метаболиты ксенобиотиков преобразуются в гидрофильные продукты, легко выводимые из организма. Особая роль в этом процессе отводится ферментам, относящимся к классу трансфераз: глутатион-S-трансферазам (GST) и ариламиин-N-ацетилтрансферазам (NAT). Гены ферментов GST и NAT у женщин могут служить хорошими кандидатами на роль предикторов невынашивания беременности [8, 34]. В настоящее время особенно убедительно доказана ассоциация ПНБ с наличием функционально ослабленных аллелей трех генов II фазы детоксикации GSTM1, GSTT1 и GSTP1 [5, 8, 34].

Общепринятой является точка зрения, что гомоцистеин оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов, что приводит к стимуляции тромбообразования и развитию ряда осложнений беременности, в том числе к нарушению плацентации и расстройствам фетоплацентарного кровообращения, результатом чего могут быть невынашивание беременности и другие неблагоприятные исходы для матери и плода [40–42]. С этих позиций в настоящее время не теряют актуальности исследования генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного обмена, и обусловленных ими акушерских и перинатальных осложнений.

Исследования последних лет показали, что среди этиопатогенетических факторов риска невынашивания беременности большая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции, как в организме матери, так и во всех структурных элементах фетоплацентарного комплекса [43, 44]. Эндотелий синтезирует вещества (эндотелины), участвующие в процессах свертывания крови и фибринолиза, регуляции тонуса сосудов и их проницаемости, ангиогенезе и т.д. При повреждении эндотелиальные клетки начинают продуцировать прокоагулянты, вазоконстрикторы и факторы роста.

Выявлена ассоциация полиморфизма генов, участвующих в развитии дисфункции эндотелия, и риска развития привычной потери плода. Известно, что ангиотензинконвертирующий фермент – ACE (ключевой фермент ренин-ангиотензиновой системы) является одним из важных звеньев поддержания равновесия между факторами вазоконстрикции и вазодилатации и, следовательно, регуляции

сосудистого тонуса. Данный фермент контролирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который, в свою очередь, является одним из вазоконстрикторов [8, 18]. Изменение уровня сосудистых метаболитов играет важную роль в функционировании фетоплацентарного комплекса и может приводить к нарушению регуляции кровообращения в плаценте [18].

Рядом исследователей продемонстрирована ассоциативная связь мутантного гомозиготного (DD) и гетерозиготного (ID) генотипов гена ACE с риском ПНБ. Так, J. López-Jiménez и соавт. (2016 г.) при оценке доминантной модели наследования гена ACE I>D в мексиканской популяции женщин установили, что гаплотипы D/D+I/D были ассоциированы с большим риском невынашивания беременности в сравнении с гаплотипом I/I (OR 2,89, 95% ДИ 1,22–6,89;  $p=0,019$ ) [45]. E. Gumus (2018 г.) при обследовании большой когорты пациенток (1007 с идиопатическими повторными выкидышами, 169 здоровых) показал, что полиморфизм ACE I/D ассоциирован с невынашиванием и что у носителей генотипов DD или ID риск привычных потерь беременности повышен на 72% по сравнению с имеющими генотип II (OR 1,72; 95% ДИ 1,181–2,5) [46].

Оксид азота (NO), согласно современным представлениям, является своего рода внутриклеточным мессенджером и играет роль универсального регулятора множества физиологических процессов, включая нейромодулирующее действие, противоопухолевую защиту, функцию эндотелия, поддержание сердечно-сосудистого и гормонального гомеостаза, иммунного статуса, цитотоксической активности макрофагов и т.д. [47, 48]. Разнообразие эффектов NO обусловлено как образованием физиологически активных метаболитов NO и его взаимодействием с различными молекулярными мишенями, так и дозозависимым характером его действия.

NO способен синтезировать многие клетки организма, в том числе клетки эндотелия сосудов, тромбоциты, клетки мозгового слоя надпочечников, макрофаги, некоторые нейроны и, что очень важно, клетки трофобласта, плаценты и миометрия беременных женщин и т.д. [47]. Существует гипотеза, что нарушение сигнальной функции NO приводит к многогранным клеточным и органным нарушениям в организме беременной, в том числе плацентарной дисфункции, включающей синтез гормонов, цитокинов, факторов роста и других веществ, обеспечивающих развитие плода и прогрессирование гестации [49].

Выявлены ассоциации 4a/4b полиморфизма гена eNOS (эндотелиальной синтазы NO), аллеля 894T гена eNOS3 у женщин русской субпопуляции с ПНБ [5, 42]. В систематическом обзоре и метаанализе X. Shi и соавт. (2018 г.) на основе анализа 425 публикаций сделан вывод, что полиморфизм гена eNOS3 может претендовать на роль молекулярно-генетического предиктора идиопатических повторных потерь беременности [28].

Факторы роста в развитии беременности (а именно в развитии системы «мать–плацента–плод») представлены хорошо скоординированной системой клеточных реакций, регулируемых локальными медиаторами – цитокинами и стероидными гормонами [5]. Плацентация инициируется взаимодействием цитотрофобласта с децидуальной тканью эндометрия. С 3–4-й недели беременности происходит инвазия трофобласта в стенки капилляров, артериол и мелких спиральных артерий. К 8–10-й неделе инвазия трофобласта распространяется на эндометриальные сегменты спиральных артерий [50].

Характер паракринных взаимоотношений между трофобластом и эндометрием определяется локальной активностью гормонов и факторов роста. Отклонения в формировании полноценной сосудистой системы хориона являются одним из ключевых факторов патогенеза как невынашивания в ранние сроки беременности, так и больших акушерских синдромов в последующем [38].

В гене васкулярно-эндотелиального фактора роста (VEGF) известны 4 полиморфных варианта: 2578 CA, 1154 GA, 634 GC, 936 CT. Полиморфизм в 1154 GA гена VEGF

представлен 2 аллелями: G – нормальный и A – мутантный. У гомозигот по аллелю A уровень VEGF в крови достоверно ниже, чем у индивидов с генотипом GG [5, 8].

Многочисленные современные публикации конкретизируют представления о роли экспрессии гена VEGF в патогенезе повторных ранних потерь беременности [42, 51, 52].

На основании метаанализа Y. Sun и соавт. (2017 г.), включившего 15 исследований по изучению распространенности 5 полиморфизмов гена VEGF (rs3025039, rs833061, rs15703060, rs2010963 и rs699947) у 2702 пациенток с невынашиванием беременности и 2667 женщин группы контроля восточно-азиатской популяции, сделано заключение, что только 2 генетических полиморфизма (rs1570360, rs3025039) были ассоциированы с повышенным риском привычных ранних потерь беременности. Статистически значимые показатели ОР ПНБ были обнаружены для полиморфизма VEGF rs1570360 при оценке доминантной модели наследования (ОР 1,70, 95% ДИ 1,02–2,82;  $p=0,04$ ), а для полиморфизма VEGF rs3025039 – и доминантной, и рецессивной модели наследования (ОР 1,26, 95% ДИ 1,04–1,53;  $p=0,02$ , и ОР 2,94, 95% ДИ 1,80–4,83;  $p=0,00$  соответственно). На основании метаанализа сделан вывод, что на роль молекулярных предикторов ПНБ могут быть заявлены полиморфизмы VEGF rs1570360 (особенно для кавказцев) и rs3025039 (особенно для восточноазиатов) [51].

Y. Jung и соавт. (2018 г.) при изучении полиморфизмов гена VEGF rs833061, rs3025020, rs25648 выявили, что изолированная презентация каждого из них не повышает риска ПНБ. В то же время исследованиями убедительно показано кратное увеличение вероятности невынашивания беременности у женщин-носителей комбинаций rs3025020/rs833061 TT/TC и TT/TC+CC (ОР 3,525, 95% ДИ 1,154–10,767;  $p=0,027$ , и ОР 3,815, 95% ДИ 1,256–11,588;  $p=0,018$  соответственно). Авторами установлена взаимосвязь генотипа VEGF rs833061/rs3025020 как с риском ПНБ, так и с уровнем гематокрита у матери, и сделано предположение, что это может быть одним из патогенетических механизмов развития осложнения беременности [52].

Таким образом, снижение или дисбаланс факторов роста у женщин с невынашиванием беременности может быть генетически обусловленным. Некоторые аллельные полиморфизмы (-2578 CA, -1154 GA, -634 GC и +936 CT) связаны с нарушением экспрессии гена VEGF, что приводит к нарушению развития хориона и плаценты с ранних сроков гестации. Изучение полиморфизма и особенностей экспрессии генов факторов роста важно для понимания патогенеза данного осложнения беременности, разработки персонализированного прогнозирования его риска и, возможно, разработки новых методов патогенетической терапии данной патологии.

В соответствии с современными представлениями физиологически протекающая беременность представляет собой процесс, сопровождающийся формированием особых механизмов регуляции жизнедеятельности и меняющегося во времени баланса гемостатических реакций [53].

Имплантиция, инвазия трофобласта и дальнейшее успешное функционирование плаценты описаны в последние годы как результат эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией. В течение всей беременности отмечается прогрессирующее повышение тромбогенности, которое является биологически целесообразным эволюционно закрепленным процессом, направленным на предупреждение патологической кровопотери в родах. По мере прогрессирования гестации происходит динамичное увеличение концентрации свидетелей появления в кровотоке тромбина и активации фибринолиза – фибринопептида А, комплекса «тромбин–анти-тромбин», фрагмента протромбина 1+2 и D-димеров [18, 37, 53]. Увеличение уровня маркеров тромбинемии в динамике беременности представляет собой результат сложного взаимодействия и одновременно противодействия

различных звеньев системы гемостаза, обладающих прокоагуляционной, противосвертывающей и фибринолитической активностью.

В настоящее время патогенез ранних потерь беременности рассматривают в том числе с позиций нарушений в системе гемостаза и фибринолиза [42, 54, 55]. В ряде случаев активация свертывающих свойств крови может быть критична для состояния, развития и даже жизни плода вследствие нарушений микроциркуляции и маточного-плацентарно-плодового кровотока [54, 56].

В многочисленных публикациях показано, что и наследственные, и приобретенные гипергомоцистеинемия и тромбофилия являются значимыми факторами риска невынашивания беременности. При концентрации гомоцистеина более 11 мкмоль/мл возникает эндотелиальная дисфункция и активация системы свертывания, приводящая к нарушениям микроциркуляции и сосудистым тромбозам. Гистологические исследования выявили, что у пациенток с гипергомоцистеинемией имеют место нарушения васкуляризации ворсин хориона, меньше площадь, периметр и диаметр сосудистых единиц хориона [56]. В систематическом обзоре A. Gaiday и соавт. (2018 г.), включившем работы 1990–2017 гг., показано, что гипергомоцистеинемия повышает риск отслойки плаценты в 5,3 раза [41].

Исследованиями последних лет убедительно показаны роль и патогенетические механизмы влияния тромбофилии и нарушений фолатного обмена в возникновении идиопатических и повторных выкидышей. По данным литературы, высокая частота ранних потерь беременности ассоциирована с полиморфизмами FVL-1691G>A (фактор V Лейдена) и FII-20210G>A (протромбина) [13, 40, 57] и MTHFR-677C>T и MTHFR-1298 A>C [58].

Согласно современным представлениям ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) очень важен для реализации репродуктивной функции [59]. Y. Jeon и соавт. (2013 г.) сделали вывод, что повышение уровня PAI-1 может способствовать развитию тромбозов и воспаления, которые непосредственно и приводят к потере беременности [60].

По данным метаанализов и работ последних лет, у женщин с мутантным гомозиготным генотипом PAI-1-4G4G повышен риск потерь беременности в ранние сроки, что, вероятно, обусловлено не только изменениями активности системы фибринолиза, но и гормонального, иммунного и метаболического статуса [61]. J. López-Jiménez (2016 г.) и соавт. показали, что основным фактором риска гипофибринолиза у пациенток с идиопатическими повторными потерями беременности является гетерозиготное носительство гена ACE ID (62%), несколько меньший риск обнаружен у мутантных гомозигот PAI-1-4G4G (18%) [45].

Необходимо отметить, что результаты исследований, посвященных изучению ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов нарушений гемостаза и фолатного обмена с невынашиванием беременности, зачастую противоречивы, что может быть обусловлено этническими особенностями наследственной предрасположенности, и/или этнической неоднородностью, и/или клинической гетерогенностью обследуемых групп больных, малочисленностью выборок, некорректным подбором контрольной группы и рядом других факторов.

Так, например, J. López-Jiménez (2016 г.) и соавт. не обнаружили ассоциации полиморфизма фактора V Leiden H1299R с риском ранних потерь беременности, в то время как максимальный риск был отмечен для генотипа MTHFR-677TT (23%), несколько меньший – для сочетанного гетерозиготного носительства генов MTHFR C677T-A1298C (16%) и гетерозиготного варианта гена F2-20210GA (3,6%) [45].

В исследовании M. Varut и соавт. (2018), напротив, сделано заключение, что гетерозиготные носители фактора V Leiden H1299R, F2-20210GA и PAI-1- 4G5G, а также мутантные гомозиготы с генотипом PAI-1-4G4G имеют повышенный риск повторных выкидышей. Взаимосвязи данного осложнения беременности с полиморфизмами генов MTHFR-677C>T и MTHFR-1298 A>C не установлено [62].

В метаанализе Н. Gao, Ф. Tao (2015 г.) убедительно продемонстрирована ассоциативная связь мутации гена протромбина G20210A и рецидивирующих выкидышей (ОР 1,81, 95% ДИ 1,26–2,60). При этом авторами сделано заключение, что риск ПНБ выше у женщин европейской популяции (ОР 1,80, 95% ДИ 1,35–2,41), а у азиаток он статистически незначим (ОР 2,39, 95% ДИ 0,96–5,92). Вероятность потери беременности существенно выше у матерей старше 29 лет (ОР 1,91, 95% ДИ 1,61–6,11) [63].

Данные противоречия могут быть объяснимы не только этническими особенностями пациенток, но и тем, что неаллельные гены обладают способностью взаимодействия между собой и при определенных сочетаниях генетических полиморфизмов могут меняться реализуемые ими эффекты [8, 9]. Н.И. Фроловой и соавт. (2018 г.) при исследовании межгенных взаимоотношений аллельных и неаллельных вариантов известных генов-кандидатов риска невынашивания беременности у женщин с 2–5 идиопатическими повторными ранними выкидышами максимальный показатель риска отмечен для сочетания генотипов PAI-1-5G4G и MTHFR-677CT (отношение шансов 5,2, ДИ 1,1–25,7), а комбинация генотипов PAI-1-5G4G и FV-1691GA была идентифицирована только у пациенток с рецидивирующими ранними потерями [40]. Авторами сделано заключение, что существует синергическое взаимодействие между полиморфными локусами генов FVL-1691G>A, FII-20210G>A, MTHFR-677C>T, MTHFR-1298A>C, PAI-1-675-5G>4G при повторных ранних выкидышах: комбинации 2 гетерозиготных вариантов minorных аллелей повышают риск развития осложнения беременности. Сочетание генотипов FV-1691GA и PAI-1-5G4G может претендовать на роль молекулярно-генетического предиктора рецидивирующих ранних потерь беременности [40].

## Заключение

Проблема снижения риска и числа самопроизвольных выкидышей имеет большую медико-социальную и демографическую значимость, однако в настоящее время далека от решения. В современной литературе имеется огромное количество публикаций, посвященных изучению этиологии и патогенетических механизмов ранних потерь беременности, а также выявлению наиболее информативных молекулярно-генетических предикторов данного осложнения. Несмотря на накопленные знания, многое остается невыясненным. Это объясняется мультифакториальной природой заболевания: влиянием эпигенетических и этнических факторов, наличием межгенных взаимодействий, в результате суммарного воздействия которых меняются как многие физиологические функции организма беременной, так и течение патологических реакций. Сохраняющаяся стабильно высокая частота ранних потерь беременности в мире, включая рецидивирующие выкидыши, несмотря на внедрение клинических протоколов и современных алгоритмов ведения пациенток, указывает на актуальность проблемы предикции данного осложнения гестации и его патогенетически обоснованной профилактики и лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med J* 2015; 91 (1073): 51–62.
- The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. RCOG Green-top Guideline No. 17. 2011.
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др. Выкидыши в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол), утв. МЗ РФ 7 июня 2016 №15-4/10/2-2482. М., 2016.

[Adamian L.V., Artyumuk N.V., Belokrinitskaia T.E. i dr. Vykidysy v rannie sroki beremennosti: diagnostika i taktika vedeniia. Klinicheskie rekomendatsii (protokol), utv. MZ RF 7 iunija 2016 №15-4/10/2-2482. Moscow, 2016 (in Russian).]

- Recurrent Pregnancy loss. ESHRE Guideline. 2017.
- Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности. Журн. акушерства и женских болезней. 2007; LVI (1): 81–95. [Bespalova O.N. Genetika nevynashivaniia beremennosti. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. 2007; LVI (1): 81–95 (in Russian).]
- Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. [Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. Miscarriage. Guide for practitioners. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2010 (in Russian).]
- Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Под ред. В.Е.Радзинского, А.А.Оразмурадова. 3-е изд. М.: Медиабюро Статус Презенс, 2018. [Pregnancy early. From pregravid preparation to a healthy gestation. Ed. V.E.Radzinsky, A.A.Orazmuradov. 3rd ed. Moscow: Media Bureau Status Presence, 2018. (in Russian).]
- Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. В.С.Баранова. СПб.: Н-Л, 2009. [A genetic passport is the basis of individual and predicative medicine. Ed. V.S.Baranov. Saint Petersburg: N-L, 2009 (in Russian).]
- Баранов В.С. Эволюция предиктивной медицины. Старые идеи, новые понятия. Медицинская генетика. 2017; 16 (5): 4–9. [Baranov V.S. Evoliutsiia prediktivnoi meditsiny. Starye idei, novye poniatia. Meditsinskaia genetika. 2017; 16 (5): 4–9 (in Russian).]
- Bhattacharya S, Townend J, Bhattacharya S. Recurrent miscarriage: Are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150: 24–7.
- Lo W, Rai R, Hameed A et al. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *J Family Community Med* 2012; 19: 167–71.
- Prine LW, Paiva P, Menkhorst E et al. Office Management of Early Pregnancy Loss. *American Family Physician* 2011; 84 (1): 75–82.
- Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59 (3): 487–97.
- Arias-Sosa LA, Acosta ID, Lucena-Quevedo E et al. Genetic and epigenetic variations associated with idiopathic recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35 (3): 355–66.
- Воскресенский С.Л., Тришина В.Л. Содержание прогестерона в крови беременных в I и во II триместрах гестации при неблагоприятном завершении беременности. Журн. акушерства и женских болезней. 2017; 66 (4): 32–9. [Voskresenskii S.L., Trishina V.L. Soderzhanie progesterona v krovi beremennykh v I i vo II trimestrakh gestatsii pri neblagopriiatnom zavershenii beremennosti. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. 2017; 66 (4): 32–9 (in Russian).]
- Alecsandru D, García-Velasco JA. Immunology and human reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27 (3): 231–4.
- Lash G. Reproductive immunology: Time to look forward. *J Reprod Immunol* 2017; 119: 61.
- Белокриницкая Т.Е., Чарторижская Н.Н., Казанцева Е.В., Фролова Н.И. Фетоплацентарная недостаточность. Чита: Областная типография, 2009. [Belokrinitskaya T.E., Chartorizhskaya N.N., Kazantseva E.V., Frolova N.I. Fetoplacental insufficiency. Chita: Oblastnaia tipografiia, 2009 (in Russian).]
- Su MT, Lee IW, Chen YC, Kuo PL. Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28 (3): 239–43.
- Bahia W, Finan RR, Al-Mutawa M et al. Genetic variation in the progesterone receptor gene and susceptibility to recurrent pregnancy loss: a case-control study. *BJOG* 2018; 125 (6): 729–35.
- Shakhawat A, Shaikly V, Elzatma E et al. Interaction between HLA-G and monocyte/macrophages in human pregnancy. *J Reprod Immunol* 2010; 85 (1): 40–6.
- Colucci F. The role of KIR and HLA interactions in pregnancy complications. *Immunogenetics* 2017; 69 (8–9): 557–65.
- Meuleman T, Lashley LE, Dekkers OM et al. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Hum Immunol* 2015; 76 (5): 362–73.

24. Krog MC, Kolte AM, Husby K et al. Recurrent pregnancy loss. *Ugeskr Laeger* 2017; 179 (17). pii: V11160834. [Article in Danish]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28473031>
25. Fan W, Li S, Huang Z, Chen Q. Relationship between HLA-G polymorphism and susceptibility to recurrent miscarriage: a meta-analysis of non-family-based studies. *J Assist Reprod Genet* 2014; 31 (2): 173–84.
26. Amodio G, Canti V, Maggio L et al. Association of genetic variants in the 3'UTR of HLA-G with Recurrent Pregnancy Loss. *Hum Immunol* 2016; 77 (10): 886–91.
27. Michita RT, Zambra FMB, Fraga LR et al. A tug-of-war between tolerance and rejection – New evidence for 3'UTR HLA-G haplotypes influence in recurrent pregnancy loss. *Hum Immunol* 2016; 77 (10): 892–7.
28. Shi X, Xie X, Jia Y, Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genet* 2017; 91 (2): 265–84.
29. Paiva P. Leukemia inhibitory factor and interleukin-11: critical regulators in the establishment of pregnancy. *Cytok Growth Factor Rev* 2009; 20: 319–28.
30. Li F, Devi Y, Bao L et al. Involvement of cyclin D3, CDKN1A 9h210, and BIRC5 (Survivin) in interleukin 11 stimulation of decidualization in mice. *Biol Reprod* 2008; 78: 127–33.
31. Jin L, Fan D, Zhang T et al. The costimulatory signal upregulation is associated with Th1 bias at the maternal-fetal interface in human miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66: 270–8.
32. Питиримова Л.Н., Загороднева Е.А., Гумилевский Б.Ю. Особенности аллельного полиморфизма генов интерлейкинов и цитокиновый баланс женщин с невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014; 3: 33–8. [Pitirimova L.N., Zagorodneva E.A., Gumilevskii B.Yu. Osobennosti allelnogo polimorfizma genov interleukinov i tsitokinovyi balans zhenshchin s nevnashivaniem beremennosti. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 3: 33–8 (in Russian).]
33. Машкина Е.В., Коваленко К.А., Фомина Н.В., Покудина И.О. Полиморфизм генов цитокинов в тканях плаценты при невынашивании беременности. *Фундаментальные исследования*. 2013; 1–3: 580–4. [Mashkina E.V., Kovalenko K.A., Fomina N.V., Pokudina I.O. Polimorfizm genov tsitokinov v tkaniakh platsenty pri nevnashivanii beremennosti. *Fundamental'nye issledovaniia*. 2013; 1–3: 580–4 (in Russian).]
34. Гордеева Л.А., Попова О.С., Воронина Е.Н. и др. Ассоциации полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с невынашиванием беременности в ранние сроки. *Молекулярная медицина*. 2017; 15 (3): 37–44. [Gordeeva L.A., Popova O.S., Voronina E.N. i dr. Assotsiatsii polimorfizma genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov s nevnashivaniem beremennosti v rannie sroki. *Molekuliarnaia meditsina*. 2017; 15 (3): 37–44 (in Russian).]
35. Pan HT, Ding HG, Fang M et al. Proteomics and bioinformatics analysis of altered protein expression in the placental villous tissue from early recurrent miscarriage patients. *Placenta* 2018; 61: 1–10.
36. Onda K, Tong S, Beard S et al. J. Proton Pump Inhibitors Decrease Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Soluble Endoglin Secretion, Decrease Hypertension, and Rescue Endothelial Dysfunction. *Hypertension* 2017; 69 (3): 457–68.
37. Chinni E, Colaizzo D, Tiscia GL et al. Markers of haemostasis and angiogenesis in placenta from gestational vascular complications: impairment of mechanisms involved in maintaining intervillous blood flow. *Thromb Res* 2010; 125 (3): 267–71.
38. Liu FL, Zhou J, Zhang W, Wang H. Epigenetic regulation and related diseases during placental development. *Yi Chuan* 2017; 39 (4): 263–75.
39. Wang JM, Gu Y, Zhang Y et al. Deep-sequencing identification of differentially expressed miRNAs in decidua and villus of recurrent miscarriage patients. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293 (5): 1125–35.
40. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Страмбовская Н.Н., Белозерцева Е.П. Полиморфизм генов, ассоциированных с нарушениями гемостаза и фолатного обмена, у пациенток с рецидивирующими потерями беременности в ранние сроки. *Электронное научное издание. Забайкальский мед. вестн.* 2018; 1: 37–44. [Frolova N.I., Belokrinitskaia T.E., Strambovskaia N.N., Belozertseva E.P. Polimorfizm genov, assotsiirovannykh s narusheniiami gemostaza i folatnogo obmena, u patsientok s retsidiviruiushchimi poteriami beremennosti v rannie sroki. *Elektronnoe nauchnoe izdanie. Zabai-kal'skii med. vestn.* 2018; 1: 37–44 (in Russian).]
41. Gaiday AN, Tussupkaliyev AB, Bermagambetova SK et al. Effect of homocysteine on pregnancy: A systematic review. *Chem Biol Interact* 2018; 293: 70–6.
42. Trifonova EA, Swarovskaya MG, Ganzha OA et al. The interaction effect of angiogenesis and endothelial dysfunction-related gene variants increases the susceptibility of recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet* 2019. DOI: 10.1007/s10815-019-01403-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30680517>
43. Чуманова О.В., Пасман Н.М., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Оценка роли полиморфизма генов системы гемостаза и генов, отвечающих за формирование дисфункции эндотелия, в развитии гестационных осложнений. *Мед. генетика*. 2017; 16 (5): 48–51. [Chumanova O.V., Pasma N.M., Voronina E.N., Filipenko M.L. Ot-senka roli polimorfizma genov sistemy gemostaza i genov, otvechayushchikh za formirovanie disfunktsii endoteliia, v razviii gestatsionnykh oslozhenii. *Med. genetika*. 2017; 16 (5): 48–51 (in Russian).]
44. McLaughlin K, Audette MC, Parker JD, Kingdom JC. Mechanisms and Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in High-Risk Pregnancies. *Can J Cardiol* 2018; 34 (4): 371–80.
45. López-Jiménez JJ, Porras-Dorantes A, Juárez-Vázquez CI et al. Molecular thrombophilic profile in Mexican patients with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Genet Mol Res* 2016; 15 (4). DOI: 10.4238/gmr.15048728
46. Gumus E. The powerful association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and idiopathic recurrent pregnancy loss. *Ginekol Pol* 2018; 89 (10): 573–6.
47. Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 4: 462. [Kuznetsova V.L., Solov'eva A.G. Oksid azota: svoystva, biologicheskaya rol', mekhanizmy deystviya. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4: 462 (in Russian).]
48. García-Ortiz A, Serrador JM. Nitric Oxide Signaling in T Cell-Mediated Immunity. *Trends Mol Med* 2018; 24 (4): 412–27.
49. Osol G, Ko NL, Mandalà M. Altered Endothelial Nitric Oxide Signaling as a Paradigm for Maternal Vascular Maladaptation in Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19 (10): 82.
50. Guttmacher AE, Maddox YT, Spong CY. The Human Placenta Project: placental structure, development, and function in real time. *Placenta* 2014; 35 (5): 303–4.
51. Sun Y, Chen M, Mao B et al. Association between vascular endothelial growth factor polymorphism and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 211: 169–76.
52. Jung YW, Ahn EH, Kim JO et al. Association of genetic polymorphisms in VEGF-460, -7 and -583 and hematocrit level with the development of idiopathic recurrent pregnancy loss and a meta-analysis. *J Gene Med* 2018; 20 (9): e3048.
53. Момот А.П., Трухина Д.А., Тараненко И.А., Романов В.В. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на разных сроках физиологической беременности. *Мед. алфавит. Современная лаборатория*. 2014; 1: 46–50. [Motot A.P., Trukhina D.A., Taranenko I.A., Romanov V.V. Osobennosti sosudisto-trombotsitarnogo gemostaza na raznykh srokakh fiziologicheskoy beremennosti. *Med. alfavit. Sovremennaya laboratoriya*. 2014; 1: 46–50 (in Russian).]
54. Галайко М.В., Рыбина О.В., Литвиненко М.С. и др. Тромбофилия и беременность. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2017; 10 (3): 409–22. [Galaiko M.V., Rybina O.V., Litvinenko M.S. et al. Trombofilia i beremennost'. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniia i klinicheskaya praktika*. 2017; 10 (3): 409–22 (in Russian).]
55. Klainbart S, Slon A, Kelmer E et al. Global hemostasis in healthy birches during pregnancy and at different estrous cycle stages: Evaluation of routine hemostatic tests and thromboelastometry. *Thrombogenesis* 2017; 97: 57–66.
56. Баймурадова С.М., Слуханчук Е.В. Невынашивание беременности и «критерияльная» тромбофилия. *Современный взгляд на проблему. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2018; 2: 94–102. [Baymuradova S.M., Slukhanchuk E.V. Nevynashivanie beremennosti i "kriterial'naya" trombofiliya. *Sovremennyy vzglyad na problemu. Sovremennye problemy zdavookhraneniya i meditsinskoy statistiki*. 2018; 2: 94–102 (in Russian).]

57. Kamali M, Hantoushzadeh S, Borna S et al. Association between Thrombophilic Genes Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss Susceptibility in the Iranian Population: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran Biomed J* 2018; 22 (2): 78–89.
58. Yang Y, Luo Y, Yuan J et al. Association between maternal, fetal and paternal MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a comprehensive evaluation. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293 (6): 1197–211.
59. Ye Y, Vattai A, Zhang X et al. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8): 1651.
60. Jeon YJ, Kim YR, Lee BE et al. Genetic association of five plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss in Korean women. *Thromb Haemost* 2013; 110 (4): 742–50.
61. Salazar Garcia MD, Sung N, Mullenix TM et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism is Associated with Reproductive Failure: Metabolic, Hormonal, and Immune Profiles. *Am J Reprod Immunol* 2016; 76 (1): 70–81.
62. Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M et al. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues. *Med Sci Monit* 2018; 24: 4288–94.
63. Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res* 2015; 135 (2): 339–46.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Фролова Наталья Ивановна** – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА.  
E-mail: taasyaa@mail.ru

**Белокриницкая Татьяна Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА.  
E-mail: tanbell24@mail.ru

**Nataly I. Frolova** – Cand. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy.  
E-mail: taasyaa@mail.ru

**Tatiana E. Belokrinitskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Chita State Medical Academy.  
E-mail: tanbell24@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2019

# Гормональная контрацепция как метод социальной адаптации женщин в современном обществе

Т.Ю. Пестрикова<sup>✉</sup>, Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов, Т.Д. Ковалева

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

<sup>✉</sup>typ50@rambler.ru

## Аннотация

**Актуальность.** В настоящее время женщины составляют более 40% мировой рабочей силы и более 1/2 студентов, обучающихся в университетах мира. Получение женщинами образования, особенно высокого уровня, как правило, приводит к росту показателя женской занятости. Несовпадение стиля и ритма современной жизни генетически детерминированной и работающей тысячелетия репродуктивной программе требует выбора определенного подхода к социальной адаптации.

**Цель.** Проведение анализа литературных источников по использованию гормональной контрацепции как метода социальной адаптации.

**Материалы и методы.** Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) за последние 2–10 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

**Результаты.** В обзоре изложены особенности современных гормональных контрацептивов. Представлены их неконтрацептивные эффекты. Определены индивидуальные неконтрацептивные эффекты комбинированного орального контрацептива, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата. Установлено, что использование данного контрацептивного средства способствует улучшению самочувствия и настроения пациенток, что позволяет активно применять этот контрацептив в рутинной клинической практике при предменструальном синдроме, дисменорее без использования анальгетиков.

**Выводы.** Многочисленные положительные эффекты этинилэстрадиола и хлормадинона ацетата позволяют использовать препарат как средство для повышения социальной адаптации, а следовательно, улучшения качества жизни.

**Ключевые слова:** комбинированные оральные контрацептивы, этинилэстрадиол, хлормадинона ацетат, социальная адаптация, репродуктивное здоровье, аборт, качество жизни.

**Для цитирования:** Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Ковалева Т.Д. Гормональная контрацепция как метод социальной адаптации женщин в современном обществе. Гинекология. 2019; 21 (3): 17–21. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190593

Review

## Hormonal contraception as a method of social adaptation of women in modern society

Tatyana Yu. Pestrikova<sup>✉</sup>, Elena A. Yurasova, Igor V. Yurasov, Tamara D. Kovaleva

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

<sup>✉</sup>typ50@rambler.ru

## Abstract

**Relevance.** Currently, women make up more than 40% of the global workforce and more than half of students studying at universities around the world. Women's education, especially at a high level, tends to increase female employment. The mismatch of the style and rhythm of modern life with a genetically determined and working millennium reproductive program requires the choice of a specific approach to social adaptation.

**Aim.** Analysis of literary sources on the use of hormonal contraception as a method of social adaptation.

**Materials and methods.** To write this review, domestic and foreign publications were searched in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) for the last 2–10 years. The review included articles from peer-reviewed literature.

**Results.** The review describes the features of modern hormonal contraceptives. Their non-contraceptive effects are presented. The individual non-contraceptive effects of a combined oral contraceptive containing 30 µg of ethinyl estradiol and 2 mg of chlormadinone acetate were determined. It has been established that the use of this contraceptive helps to improve the well-being and mood of patients, which allows you to actively use this contraceptive in routine clinical practice with premenstrual syndrome, dysmenorrhea, without the use of analgesics.

**Conclusions.** The numerous positive effects of ethinyl estradiol and chlormadinone acetate allow the use of the drug as a means to increase social adaptation, and, consequently, improve the quality of life.

**Key words:** combined oral contraceptives, ethinyl estradiol, chlormadinone acetate, social adaptation, reproductive health, abortion, quality of life.

**For citation:** Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V., Kovaleva T.D. Hormonal contraception as a method of social adaptation of women in modern society. Gynecology. 2019; 21 (3): 17–21. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190593

## Введение

В настоящее время женщины составляют более 40% мировой рабочей силы и более 1/2 студентов, обучающихся в университетах мира. В докладе ООН (2012 г.) «Гендерное равенство и развитие» отмечается, что в последние 30 лет доля женщин в составе трудовых ресурсов повышалась за счет того, что благодаря расширению экономических возможностей на рынок труда вышли большое число женщин [1]. Получение женщинами образования, особенно высокого уровня, как правило, приводит к росту уровня женской занятости. Аналитики Goldman Sachs в одном из последних докладов, созвучных с китайской пословицей «Женщины держат полмира», построили прогноз роста женской занятости в большинстве стран современных цивилизаций и рассчитали, какой эффект на экономику даст этот рост. Сокраще-

ние гендерного разрыва в уровне занятости может дать от 0,3 до 1,5% ежегодного прироста внутреннего валового продукта и от 4 до 20% прироста дохода на душу населения к 2030 г. [2].

Проблема большего участия женщин в экономике особенно важна для стран со стареющим населением, в том числе и для России. В Российской Федерации численность трудоспособного населения сокращается. Так, по прогнозам аналитиков, с 2014 по 2025 г. произойдет снижение численности трудоспособного населения с 76 до 71 млн человек. Большое вовлечение женщин позволит удержать этот показатель на уровне 74 млн человек [3–5].

По недавним оценкам Всемирного банка, доля работающих женщин в России составляет 69% от числа экономически активных россиянок. В России роль женщин во всех

сферах огромна. Достаточно сказать, что 51% всего занятого населения – это женщины [3].

К сожалению, физиологические особенности женского организма (половое созревание, установление регулярного менструального цикла, созревание яйцеклетки) диктуют свои требования. Репродуктивная система женщины получает сигналы о том, что сексуальные отношения начались, и начинает интенсивно готовиться для обеспечения реализации репродуктивной функции. В яичниках созревают фолликулы, своевременно происходит овуляция, эндометрий секретирует, готовясь принять плодное яйцо. Конечно, в программу действия репродуктивной системы женщины не заложено, что ее хозяйка планирует продолжение учебы, достижение определенных карьерных успехов и т.д. Поэтому большую часть репродуктивного периода организм современной женщины работает «впустую», обеспечивая 400–450 менструальных циклов. Это приблизительно в 3 раза больше биологически целесообразной нормы. В этой связи неудивительным является факт роста у женщин такой гинекологической патологии, как предменструальный синдром, эндометриоз, миома матки и т.д. [6, 7].

Несоответствие стиля и ритма современной жизни генетически детерминированной и работающей тысячелетия репродуктивной программой получило название эколого-репродуктивного диссонанса. Слишком быстро изменились условия окружающей среды, слишком быстро – менее чем за 100 лет – изменилось репродуктивное поведение в человеческой популяции. С точки зрения биологии именно в отступлении от эволюционно сформированной репродуктивной программы кроется одна из ведущих причин глобального роста гинекологической заболеваемости во всем мире в текущем столетии. В первую очередь это относится к гиперпластическим и неопластическим болезням [8].

Что же может помочь женщине выстоять в реалиях современной жизни, сохранить свой репродуктивный потенциал, снизить частоту гинекологической патологии и занять достойное место в социуме? Ответ на данный вопрос достаточно простой – гормональная контрацепция, не только позволяющая обеспечить долгосрочную защиту от нежелательной беременности, но и за счет положительных неконтрацептивных эффектов создающая предпосылки для активной современной жизни работающей женщины.

Одним из таких препаратов, обладающих не только контрацептивным, но и рядом неконтрацептивных эффектов, является низкодозированный монофазный комбинированный оральный контрацептив (КОК) Белара, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадина ацетата (ХМА). Дозировка этинилэстрадиола в 30 мкг является оптимальной и практически не вызывает эстрогензависимых побочных эффектов, таких как повышение массы тела, ухудшение состояния варикозных вен, психоэмоциональных нарушений, мастодиний. Более низкая ежедневная доза этинилэстрадиола не всегда обеспечивает адекватный контроль цикла и может вызывать побочные эффекты, связанные с недостаточностью эстрогенов (головную боль, снижение либидо, сухость влагалища и др.) [9, 10].

Содержащийся в препарате ХМА – гестаген с улучшенными клинико-фармакологическими свойствами. Особенности фармакокинетики ХМА являются 100% биодоступность, отсутствие первичного метаболизма в печени и антиандрогенный эффект.

На сегодняшний день современный КОК Белара благодаря высокой эффективности, а также минимальному биохимическому, метаболическому и иммунологическому воздействию на организм достойно занимает лидирующее место среди средств гормональной контрацепции. Благодаря практически полной безопасности КОК с ХМА могут быть широко использованы именно женщинами среднего репродуктивного возраста, т.е. социально активной, работающей частью общества (с учетом проти-

вопоказаний к его применению: курение, ожирение и т.д.) [11, 12].

Как и в случае других КОК, использование Белары является протектором развития доброкачественных новообразований молочных желез в связи с его ингибирующим влиянием на пролиферативные процессы в этом органе. Помимо этого, снижается риск развития рака эндометрия. Это связано не только со специфическим антипролиферативным воздействием КОК на эндометрий, но и с непосредственным тормозящим влиянием КОК на митотическую активность клеток эндометрия, что в конечном итоге снижает частоту аномальных маточных кровотечений. Уменьшение потери крови за счет снижения аномальных маточных кровотечений положительно влияет на течение железодефицитной анемии [7, 13, 14].

Использование КОК приводит к морфологическим изменениям в эндометрии: уменьшаются митотическая активность клеток, количество и диаметр желез, снижается отек стромы. На этом фоне облегчаются симптомы дисменореи. В развитии дисменореи ведущую роль играет локальное увеличение простагландинов  $F_2\alpha$  и  $E_2$ , метаболитов арахидоновой кислоты, тромбосана  $A_2$ , а также вазопрессина. КОК, включая Белару, приводят к снижению эстрогенного влияния на эндометрий и уменьшению выделения перечисленных субстратов. Согласно исследованиям, препарат снижает использование анальгетиков при дисменорее на 75% по сравнению с исходными параметрами и повышает социальную активность женщин в период менструации, снижая частоту пропусков работы или учебы на 93% по сравнению с пациентками, не принимающими КОК [15].

Белара предотвращает эндотелиальную дисфункцию. Усиление кровоснабжения головного мозга за счет расширения сонной артерии у принимавших препараты с ХМА в 3 раза выше, чем у женщин, использующих КОК с левоноргестрелом [16].

Улучшение самочувствия, активности и настроения у пациенток с признаками усталости, легких депрессивных состояний может быть связано с тем, что ХМА повышает концентрацию нейростероидов в головном мозге. Также ХМА метаболизируется до аллопрегнанола в головном мозге, а аллопрегнанола, являясь агонистом  $5\alpha$ -рецепторов, обладает антидепрессивным эффектом [12]. Это показано в работе, в которой изучалось эмоциональное состояние пациенток по опроснику САН («Самочувствие, активность, настроение») во время приема контрацептива, содержащего ХМА. При анализе баллов у женщин, участвовавших в исследовании и принимавших КОК с этинилэстрадиолом/ХМА, было показано, что общее эмоциональное состояние улучшалось. В обеих группах были выявлены значимые различия по баллам, характеризующим самочувствие, активность и настроение. По всем трем показателям эти положительные изменения достигали уровня статистической значимости ( $p < 0,05$ ) уже через 3 мес приема гормонального контрацептива с ХМА в обеих группах, и через 6 мес положительная тенденция сохранялась [17]. Безопасность использования препарата для здоровья пациентки входит в приоритеты каждого врача, и длительное назначение КОК с ХМА становится инструментом для достижения этой цели. Так, долгосрочное применение препарата снижает сосудистые риски, которые оказываются выше в первые 3 мес приема гормональных контрацептивов. Кроме того, именно продолжительный прием контрацептива имеет значимые преимущества, поскольку, к примеру, среднее время наступления лечебных эффектов гормональных контрацептивов составляет около полугода.

Число венозных тромбоэмболий (на 10 тыс. женщин в год) при приеме Белары составляет 2,0 (для сравнения, у пациенток, не принимающих КОК, – 2,0, принимающих КОК с содержанием гестодена и дезогестрела – 6–12, а левоноргестрела – 5–7). К сожалению, тщательно собрать семейный анамнез у пациенток на приеме в условиях крайне ограниченного времени не всегда возможно, а дополни-

тельное лабораторное обследование является дорогим, поэтому контрацептив с ХМА для длительного применения имеет максимальный профиль безопасности в отношении тромбозов [18, 19].

По данным ряда исследователей, Белару можно рекомендовать женщинам, нуждающимся в контроле массы тела и сосудистых рисков, заинтересованным в стабилизации психоэмоционального состояния (учитывая стрессовые ситуации на работе), а также пациенткам с угревой болезнью и себореей [20–23] – на этот факт стоит обратить особое внимание, исходя из желания деловой женщины выглядеть привлекательно. Препарат обладает терапевтическим воздействием при гиперандрогении и связанных с ней патологических состояниях кожи женщин (гирсутизм, акне, алопеция, себорея) [10].

Кроме того, для женщины, посвящающей немало времени карьере, немаловажен и сексуальный аспект семейной жизни. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что КОК с ХМА оказывает положительный эффект на отдельные параметры сексуальной функции пациенток. Использование КОК Белара оказывает статистически значимый эффект на сексуальную активность: повысилось число пациенток с усилением сексуальных ощущений до 4 баллов ( $p < 0,001$ ) и усилением лубрикации ( $p < 0,05$ ); в 3,2 раза сократилось число пациенток с диспареунией ( $p < 0,001$ ) [24].

### Заключение

Таким образом, КОК, использующийся в мире более 30 лет и содержащий в своем составе этинилэстрадиол и хлормадинон, является эффективным контрацептивным профилактическим средством, хорошо переносится пациентками. Многочисленные положительные эффекты этинилэстрадиола и ХМА позволяют использовать Белару в качестве высокоэффективного и безопасного контрацептива (в соответствии с критериями ВОЗ, 2015 г.), обладающего дополнительными непротивопоказательными эффектами, в частности: снижение выраженности симптомов гиперандрогении, уменьшение обильности менструации, улучшение настроения, повышение сексуальности, снижение риска венозных тромбозов [24–28].

Настало время для вдумчивого изучения данных доказательной медицины без оглядки на гормонофобические настроения, шлейфы народного и врачебного мифотворчества, прочие иррациональные препятствия. Акушеру-гинекологу необходимо учитывать потребности социально активных, работающих женщин не только в надежной защите от нежелательной беременности, но и в дополнительных преимуществах, которые может предложить гормональная контрацепция,

а именно достойный профиль безопасности, снижение обильности менструальных выделений, улучшение самочувствия и, как следствие, уменьшение частоты пропуска рабочего времени [8]. Гормональная контрацепция позволяет поддерживать динамичный темп жизни и социальную активность женщин, не планирующих беременность.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература/References

1. Гендерное равенство и развитие. Доклад ООН о мировом развитии – 2012. <http://www.un.org/ru/development/surveys/docs/worlddev2012.pdf>

[*Gendernoe ravenstvo i razvitiye*]. Доклад ООН о мировом развитии – 2012 // <http://www.un.org/ru/development/surveys/docs/worlddev2012.pdf> (in Russian)]

2. Калабихина И.Е. Почему важно развивать институты гендерного равенства в России. Научные исследования экономического факультета. Электронный журнал. 2011; 1. [http://archive.econ.msu.ru/journal/issues/2011/2011.volume\\_3.issue\\_1](http://archive.econ.msu.ru/journal/issues/2011/2011.volume_3.issue_1) [Kalabikhina I.E. Pochemu vazhno razvivat' instituty gendernogo ravenstva v Rossii. Nauchnye issledovaniia ekonomicheskogo fakul'teta. Elektronnyi zhurnal. 2011; 1. [http://archive.econ.msu.ru/journal/issues/2011/2011.volume\\_3.issue\\_1](http://archive.econ.msu.ru/journal/issues/2011/2011.volume_3.issue_1) (in Russian).]
3. Ножова А.С. Женщина на рынке труда. Молодой ученый. 2015; 21: 363–7. <https://moluch.ru/archive/101/22790/> [Nozhova A.S. Zhenshchina na rynke truda. Molodoi uchenyi. 2015; 21: 363–7. <https://moluch.ru/archive/101/22790/> (in Russian).]

4. Климатова Г.Н. Женская занятость и рынок труда. Семья в России. 2015. [Klimatova G.N. Zhenskaiia zaniatost' i rynek truda. Sem'ia v Rossii. 2015 (in Russian).]
5. Козина И.М. Женщины и занятость: советское наследие. Социол. исследования. 2014. [Kozina I.M. Zhenshchiny i zaniatost': sovetskoe nasledie. Sotsiol. issledovaniia. 2014 (in Russian).]
6. Карр Б., Блэкуэлл Р., Азиз Р. Руководство по репродуктивной медицине. Пер. с англ. под общ. ред. И.В.Кузнецовой. М.: Практика, 2015. [Carr B., Blackwell R., Aziz R. A Guide to Reproductive Medicine. Ed. I.V.Kuznetsova. Moscow: Praktika, 2015 (in Russian).]
7. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова и др. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Gynecology: national leadership. Ed. G.M.Savelieva, G.T.Suhikh, V.N.Serov et al. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
8. Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Симоновская Х.Ю. Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия. Информационный бюллетень. Под ред. В.Е.Радзинского. М.: StatusPraesens, 2015. [Khamoshina M.B., Lebedeva M.G., Simonovskaya H.Yu. Ecological and reproductive dissonance of the XXI century: to prevent negative consequences. News bulletin. Ed. V.E.Radzinsky. Moscow: StatusPraesens, 2015 (in Russian).]
9. Руководство по контрацепции. Под ред. В.Н.Прилепской. 5-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2018. [Guide to contraception. Ed. V.N.Prilepskaya. 5th ed. Moscow: MEDpress-inform, 2018 (in Russian).]
10. Maguire K, Westhoff C. The state of hormonal contraception today: established and emerging noncontraceptive health benefits. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205 (Suppl. 4): S4–8.
11. Uras R, Orrù M, Pani F et al. Endocrinological, metabolic and clinical features of treatment with oral contraceptive formulation containing ethinylestradiol plus chlormadinone acetate in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010; 82 (2): 131–8.
12. Huber JC, Heskamp ML, Schramm GA. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: analysis of data from four observational studies. *Clin Drug Investig* 2008; 28 (12): 783–91.
13. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: World Health Organization, 2015.
14. Hooper DJ. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey. *Clin Drug Invest* 2010; 30: 749–63.
15. Schramm G, Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. *The Contraceptive Switch Study. Contraception* 2007; 76 (2): 84–90.
16. Franceschini SA, Vieira CS, Martins WP et al. Effects of combined oral contraceptives containing levonorgestrel or chlormadinone on the endothelium. *Contraception* 2013; 87 (6): 766–72. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.09.023
17. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Коренная В.В. и др. Оценка эффективности и безопасности контрацептивного препарата, содержащего этинилэстрадиол в комбинации с хлормадинаона ацетатом. *Акушерство и гинекология*. 2018; 1. [Podzolkova N.M., Koloda Yu.A., Korennaya V.V. et al. Otsenka effektivnosti i bezopasnosti kontratseptivnogo preparata, sodержashchego etinilestradiol v kombinatsii s khlormadinona atsetatom. Akusherstvo i ginekologiya. 2018; 1 (in Russian).]
18. Schramm GA, Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception* 2011; 84 (4): 390–401.
19. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366 (24): 2257–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1111840
20. Мишарина Е.В., Хачатурян А.Р., Ярмолинская М.И., Абашова Е.И. Эффективность и безопасность комбинированного контрацептива с хлормадинаона ацетатом у женщин среднего репродуктивного возраста. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018; 17 (1): 33–40. [Misharina E.V., Khachaturian A.R., Iarmolinskaia M.I., Abashova E.I. Effektivnost' i bezopasnost' kombinirovannogo kontratseptiva s khlormadinona atsetatom u zhenshchin srednego reproduktivnogo vozrasta. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2018; 17 (1): 33–40 (in Russian).]
21. Кузнецова И.В. КОК и тромбозы: мифы и реальность. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции: различия в степени риска венозных тромботических осложнений как клинический ориентир. *StatusPraesens*. 2016; 2 (31): 89–96. [Kuznetsova I.V. KOK i trombozy: mify i real'nost'. *Metabolicheskie efekty kombinirovannoi gormonal'noi kontratseptsii: razlichia v stepeni riska vnoznykh tromboticheskikh oslozhnenii kak klinicheskii orientir. StatusPraesens*. 2016; 2 (31): 89–96 (in Russian).]
22. Воробьева Н.Е., Тарасова М.А. Влияние комбинированного контрацептива с хлормадинаона ацетатом на дерматологический и психосоциальный статус пациенток с акне. *Гинекология*. 2016; 18: 74–8. [Vorobyeva N.E., Tarasova M.A. The effect of the combined contraceptive with chlormadinone acetate in the dermatological and psychosocial status of patients with acne. *Gynecology*. 2016; 18 (1): 74–8. (in Russian).]
23. Uras R, Orrù M, Etzi R et al. Evidence that in healthy young women, a six-cycle treatment with oral contraceptive containing 30 mcg of ethinylestradiol plus 2 mg of chlormadinone acetate reduces fat mass. *Contraception* 2009; 79 (2): 117–21. DOI: 10.1016/j.contraception.2008.08.007
24. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Никоноркина И.Ю. Оценка лечебных эффектов и влияния на сексуальную активность препарата Белара. *Гинекология*. 2015; 17 (3): 88–92. [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Nikonorkina I.Yu. Evaluation of therapeutic effects and impact on the sexual activity of Belara. *Gynecology*. 2015; 17 (3): 88–92. (in Russian).]
25. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Коренная В.В. и др. Оценка лечебных свойств контрацептивного препарата, содержащего этинилэстрадиол в комбинации с хлормадинаона ацетатом. *Акушерство и гинекология*. 2018; 3: 96–102. [Podzolkova N.M., Koloda Ju.A., Korennaya V.V. et al. Otsenka lechebnykh svoistv kontratseptivnogo preparata, sodержashchego etinilestradiol v kombinatsii s khlormadinona atsetatom. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 3: 96–102 (in Russian).]
26. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) – an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study. *Contraception* 2008; 77 (5): 337–43. DOI: 10.1016/j.contraception.2007.12.007
27. Kerscher M, Reuther T, Bayrhammer J, Schramm G. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone and ethinylestradiol on acne-prone skin of women of different age groups: an open-label, single-centre, phase IV study. *Clin Drug Investig* 2008; 28 (11): 703–11.
28. De Irala J, Osorio A, Carlos S, Lopez-del Burgo C. Choice of birth control methods among European women and the role of partners and providers. *Contraception* 2011; 84 (6): 558–64.
29. Российский статистический ежегодник. Росстат. М., 2018. [Russian statistical yearbook. Rosstat. Moscow, 2018 (in Russian).]
30. Пестрикова Т.Ю. Аудит основных показателей работы акушерско-гинекологической службы Дальневосточного Федерального округа в 2018 году. *Материалы XVII ДВ региональной научно-практической конференции «Новые технологии в акушерстве и гинекологии»*. Хабаровск, 2019; с. 5–34. [Pestrikova T.Yu. Audit of the main performance indicators of the obstetric and gynecological service of the Far Eastern Federal District in 2018. *Materials of the XVII Far East Regional Scientific and Practical Conference "New Technologies in Obstetrics and Gynecology"*. Khabarovsk, 2019; p. 5–34. (in Russian).]
31. Джесси Рассел. Аборт и психологическая травма. М.: Книга по Требованию, 2012. [Jesse Russell. *Abortion and psychological trauma*. Moscow: Kniga po Trebovaniu, 2012 (in Russian).]
32. Пестрикова Т.Ю., Пруд В.А. Современные особенности репродуктивного поведения молодежи Сахалинской области. *Дальневосточный мед. журн*. 2014; 1: 100–2. [Pestrikova T.Yu., Prud V.A. *Sovremennye osobennosti reproduktivnogo povedeniia molodezhi Sakhalinskoi oblasti. Dal'nevostochnyi med. zhurn*. 2014; 1: 100–2 (in Russian).]
33. Пруд В.А., Пестрикова Т.Ю. Особенности сексуального поведения и репродуктивных установок девушек: региональное измерение. *Власть и управление на Востоке России*. 2014; 1 (66): 135–9.

- [Prud V.A., Pestrikova T.Iu. Osobennosti seksual'nogo povedeniia i re-produktivnykh ustanovok devushek: regional'noe izmerenie. Vlast' i upravlenie na Vostoke Rossii. 2014; 1 (66): 135–9 (in Russian).]
34. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17 (4): R263–71.
35. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15 (5): 489–98.
36. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (12): 4565–92.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Пестрикова Татьяна Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru

**Юрасова Елена Анатольевна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: urasovaea@yandex.ru

**Юрасов Игорь Владимирович** – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: ivuivu@yandex.ru

**Ковалева Тамара Даниловна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: kov-express@mail.ru

**Tatyana Yu. Pestrikova** – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru

**Elena A. Yurasova** – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru

**Igor V. Yurasov** – D. Sci. (Med.), Far Eastern Medical State University. E-mail: ivuivu@yandex.ru

**Tamara D. Kovaleva** – Cand. Sci. (Med.), Far Eastern Medical State University. E-mail: kov-express@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2019

# Миома матки, лапароскопическая хирургия и морцелляция. Обзор литературы

А.А. Серегин<sup>✉1</sup>, А.Б. Надежденская<sup>2</sup>, А.В. Асатурова<sup>1</sup>, Д.Л. Оводенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>✉</sup>ggk32@ya.ru

## Аннотация

**Цель.** Провести анализ литературных данных, касающихся современных подходов к морцелляции миоматозных узлов в лапароскопической хирургии, и осветить данную область в историческом аспекте. Сформировать представление об основных трудностях, связанных с морцелляцией, которые способствовали и способствуют совершенствованию техники данной манипуляции.

**Материалы и методы.** В обзор включены данные зарубежных статей, опубликованных в базах eLibrary.ru и PubMed по данной теме.

**Результаты.** Описаны как современные направления в хирургическом лечении больных миомой матки, так и исторические аспекты совершенствования методик, направленных на снижение рисков, сокращение времени оперативного вмешательства и повышение его безопасности. Проанализированы данные о применении электроморцелляции, проводимой как с применением пластиковых контейнеров, так и без них.

**Заключение.** Высокие требования к хирургическим вмешательствам способствовали появлению такого метода интракорпорального фрагментирования препаратов, как морцелляция, который привел к существенному снижению доли лапаротомических операций при лечении пациенток с миомами матки. Внедрение лапароскопии в хирургическое лечение при миоме матки позволило достигнуть принципиально нового высокого уровня реабилитации пациенток. Извлечение удаленных препаратов из брюшной полости при этом связано с определенным риском. Несмотря на значительное количество предложенных методов и устройств для морцелляции, все они требуют дальнейшего совершенствования, так как необходимо полное исключение контакта ткани миоматозного узла с органами брюшной полости в процессе извлечения. В настоящее время продолжается активное исследование способов, позволяющих реализовать все преимущества малоинвазивных технологий с соблюдением правил онкологической безопасности.

**Ключевые слова:** миома матки, морцелляция, миомэктомия, пластиковые контейнеры.

**Для цитирования:** Серегин А.А., Надежденская А.Б., Асатурова А.В., Оводенко Д.Л. Миома матки, лапароскопическая хирургия и морцелляция. Обзор литературы. Гинекология. 2019; 21 (3): 22–25. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190518

Review

## Uterine fibroids, laparoscopic surgery and morcellation. Literature review

Alexander A. Seregin<sup>✉1</sup>, Anastasiia B. Nadezhdenskaya<sup>2</sup>, Aleksandra V. Asaturova<sup>1</sup>, Dmitry L. Ovodenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>✉</sup>ggk32@ya.ru

## Abstract

**Aim.** To analyze the literature data on modern approaches to morcellation of myomatous nodes in laparoscopic surgery and to highlight this area in a historical aspect. To form an idea of the main difficulties associated with morcellation, which contributed to and contribute to the improvement of the technique of this manipulation.

**Materials and methods.** The review includes data from foreign articles published in the eLibrary.ru and PubMed databases on this topic.

**Results.** It describes both modern trends in the surgical treatment of patients with uterine myoma, and historical aspects of improving methods aimed at reducing risks, reducing the time of surgical intervention and improving its safety. Analyzed data on the use of electromorcellation, carried out both with the use of plastic containers, and without them.

**Conclusion.** High requirements for surgical interventions contributed to the emergence of such a method of intracorporeal fragmentation of drugs, such as morcellation, which led to a significant reduction in the proportion of laparotomic operations in the treatment of patients with my uterus. The introduction of laparoscopy in the surgical treatment of uterine myoma allowed to achieve a fundamentally new high level of rehabilitation of patients. Removing removed drugs from the abdominal cavity is associated with a certain risk. Despite the significant number of proposed methods and devices for morcellation, they all require further improvement, since it is necessary to completely exclude contact of the myoma node tissue with abdominal organs in the extraction process. Currently, active research continues on ways to realize all the benefits of minimally invasive technologies in compliance with the rules of oncological safety.

**Key words:** uterine myoma, morcellation, myomectomy, plastic containers.

**For citation:** Seregin A.A., Nadezhdenskaya A.B., Asaturova A.V., Ovodenko D.L. Uterine fibroids, laparoscopic surgery and morcellation. Literature review. Gynecology. 2019; 21 (3): 22–25. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190518

## Введение

Современный этап развития хирургии характеризуется повышенными требованиями не только к качеству оборудования и техническому оснащению операционных, но и к уровню реабилитации пациенток после выполненных операций. В течение нескольких последних десятилетий доминирующей тенденцией в развитии хирургических отраслей медицины является применение высокотехнологичных малоинвазивных операций. Использование лапароскопического доступа позволяет достигать существенных преимуществ перед лапаротомией, таких как небольшой срок госпитализации, менее выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде, быстрая реабили-

тация, лучший косметический результат. Кроме того, возможность прецизионного выполнения операций за счет оптического увеличения позволяет более тщательно производить остановку кровотечения, меньше травмировать окружающую ткань [1, 2]. Благодаря этому лапароскопический доступ активно внедряется практически во все направления медицины, а при выполнении некоторых операций приобретает статус «золотого стандарта».

## Историческая справка

История применения эндоскопической техники насчитывает несколько сотен лет, с увеличением числа наблюдений наряду с преимуществами были описаны недо-

статки, характерные только для эндохирургических операций.

Одним из наиболее спорных моментов в применении лапароскопии является извлечение удаленных препаратов через небольшие троакарные отверстия. Для решения данной проблемы врачи изначально применяли механическую морцелляцию с использованием стандартных лапаротомических инструментов, которые вводились через достаточно большие разрезы на брюшной стенке или через влагалище.

Еще на заре применения хирургической лапароскопии были описаны технические приспособления, позволяющие произвести интракорпоральное измельчение (морцелляцию) тканей для извлечения крупных миоматозных узлов через троакарные разрезы [3]. В 1977 г. K. Semm предложил использовать морцеллятор с ручным управлением, позволяющий разделять опухоли на фрагменты объемом до 2 мл [4]. Небольшой объем захватываемых тканей приводит к значительной продолжительности хирургических вмешательств.

В 1988 г. K. Semm предложил макроморцелляторы с зубренными краями 10, 15 и 20 мм в диаметре. Использование этих инструментов позволило сократить время, необходимое для извлечения миоматозного узла диаметром 8 см, с 1–2 ч до 10–20 мин. Тем не менее процесс морцелляции требовал от хирурга больших физических усилий. Это привело к тому, что многие врачи стали возвращаться к задней кольпотомии или лапаротомии для извлечения тканей.

В 1993 г. R. Steiner и соавт. [5] представили первое электронное устройство для морцелляции. Эта система состояла из двух элементов – режущего устройства и электрического микромотора. Режущее устройство представляло собой 14-миллиметровый троакар, оснащенный вращающимся цилиндрическим лезвием. Для обеспечения герметичности применяли резиновые уплотнители. С помощью 10-миллиметрового захватывающего инструмента к лезвию приближали препарат, после чего хирург посредством ножной педали приводил в действие электрический микромотор, контролируя скорость вращения лезвия. Авторы сообщили об 11 лапароскопических миомэктомиях и резекциях яичников с размерами новообразований от 9 до 72 см, при которых извлечение препаратов производилось с использованием предложенной методики. Среднее время морцелляции при этом составило 6,5 мин для миомы матки и 4,5 мин для опухоли яичников. Авторы не сообщили о каких-либо хирургических осложнениях при использовании данного способа, также не было отмечено какого-либо влияния на качество патоморфологического исследования. Данная публикация стала отправной точкой для широкого внедрения разных моделей морцелляторов в клиническую практику оперирующих гинекологов [5–14], а силовая морцелляция с 1995 г. была одобрена Управлением США по санитарному надзору за качеством продуктов и медикаментов (FDA) [5, 15].

С момента внедрения данной методики измельчения тканей в 1995 г. произошли значительные изменения аппаратуры и техники выполнения, предложено значительное количество разных моделей устройств, отличающихся диаметрами рабочих поверхностей, скоростью вращения лезвий и т.д. Тем не менее концепция и принцип данного метода остаются без изменений [16, 17].

### Осложнения при морцелляции

Широкое применение интракорпоральной морцелляции новообразований привело к тому, что в литературе стали появляться работы, посвященные осложнениям и побочным эффектам данного метода. Так, некоторые исследователи указывали на возможность развития паразитарных миом, которые могут возникать в различных органах брюшной полости и брюшной стенки вследствие имплантации клеток фрагментированной опухоли. Кроме того, авторы указывают на риск диссеминации опухолевого процесса, который может маскироваться под доброкачественные новообразования органов женской репродуктивной системы [18–21].

В ряде публикаций было показано, что проблема диссеминации опухолевых клеток во время морцелляции связана с невозможностью установить природу новообразований до начала хирургического вмешательства.

Саркомы матки относятся к относительно редко встречающимся опухолям женской репродуктивной системы. К признакам, позволяющим предположить наличие саркомы матки, относятся:

- быстрое увеличение размеров узла, особенно у женщин в менопаузе;
- узлы более 8 см в диаметре;
- неоднородная консистенция узла с центральным некрозом в сочетании с дегенеративными кистозными изменениями без кальцификации;
- беспорядочный интенсивный характер кровотока в узле [22, 23].

Трудность диагностики связана с тем, что, являясь новообразованиями внутренней локализации, эти заболевания характеризуются только косвенными критериями, позволяющими предположить злокачественную природу выявленного узла. На сегодняшний день неизвестны факторы риска, клинические и параклинические критерии, которые позволили бы верифицировать злокачественную природу новообразования до операции. Внедрение и широкое распространение лапароскопии у пациенток с предположительно доброкачественными опухолями матки приводят к возникновению определенного риска, возникающего при морцелляции удаленных миоматозных узлов.

Несмотря на преимущества, предоставляемые малоинвазивными технологиями, риск развития диссеминированного злокачественного процесса при морцелляции привел к широкой дискуссии, развернувшейся в литературе и посвященной безопасности применения данного метода. Встречались точки зрения как сторонников, так и противников морцелляции опухолей, что ставило под угрозу развитие лапароскопической техники в гинекологической хирургии малого таза.

Итогом этих публикаций явилось то, что под влиянием резонансных мнений 24 ноября 2014 г. FDA опубликовало заявление, в котором не рекомендовалось применение лапароскопических силовых морцелляторов при миомах матки в двух группах пациенток: в пери- или постменопаузе, а также тех, у кого необходимо предотвратить диссеминацию клеток новообразования по брюшной полости. Позже было опубликовано дополнение, в котором указывалось, что силовая морцелляция может применяться в том небольшом контингенте пациенток, которые не входят в указанные группы [24]. В следующих публикациях FDA переквалифицировало использование силового морцеллятора с соответствующей ограничивающей системой в класс II, или устройство, требующее «специального контроля» для обеспечения разумной безопасности и эффективности [25].

После публикации этих предупреждений многие зарубежные клиники запретили использование электронных силовых морцелляторов, вернувшись к извлечению узлов посредством миолапаротомии или кольпотомии. Это также привело к тому, что ряд крупных производителей прекратили изготовление электронных силовых морцелляторов.

### Поиск решений

Все это определило необходимость поиска безопасных способов интракорпорального измельчения препаратов при лапароскопических операциях. Van Den Haak и соавт. [26] отметили, что морцеллятор с колеблющимся лезвием и/или лезвием большего диаметра может предотвратить распространение клеток во время морцелляции. В ходе исследования авторы отметили, что при использовании морцелляторов с большим диаметром лезвий наблюдалось снижение как массы, так и количества опухолевых клеток, распространившихся по брюшной полости. Это связано с тем, что «вращение» ткани при этом происходит только в процессе работы морцеллятора, формируются меньшие по

размеру фрагменты ткани, требуется меньшее количество повторных движений лезвия.

Другим решением проблемы диссеминации явилось использование пластиковых контейнеров, позволяющих проводить морцелляцию в замкнутом пространстве, отграниченном от органов брюшной полости и тканей брюшной стенки. Все большее число исследователей в своих публикациях отмечают, что эти подходы просты в освоении, безопасны, являются эффективным методом извлечения удаленных опухолей, незначительно увеличивая общее время операции [10].

В 2014 г. J. Einarsson и соавт. [7] описали метод морцелляции в контейнере с использованием двух различных типов мешков. При использовании данного способа удаленный препарат помещается внутрь контейнера, а затем устье контейнера выводится из брюшной полости через троакарное отверстие. Внутри мешка помещался троакар, через который нагнетался углекислый газ. После раздувания мешка с помощью дополнительного троакара производился прокол его стенки, через который вводился лапароскоп для визуального контроля за процессом морцелляции. Авторы не отмечали никаких осложнений при использовании предложенного способа измельчения препаратов. Однако вследствие необходимости прорезывания стенки контейнера сохранялся риск диссеминации клеток опухоли по брюшной полости.

S. Cohen и соавт. [27, 28] описали способы отграничения измельчаемых препаратов с использованием контейнеров размерами 50×50 см, предназначенных для однопортового и многопортового доступов. При использовании однопортового доступа в стенке мешка необходимо производить разрез, достаточный для помещения в него удаляемого органа. При традиционной многопортовой лапароскопии требовалось прокалывание мешка в месте, которое, по мнению хирурга, наиболее безопасно в плане диссеминации опухолевой ткани. Было проведено многоцентровое проспективное исследование [28] для количественной оценки диссеминации клеток новообразования в процессе морцелляции с применением пластиковых контейнеров. Авторы показали, что при прокалывании стенки мешка в 9,2% случаев клетки новообразования выявлялись за пределами мешка в свободной брюшной полости.

A. Akdemir и соавт. [29] провели уникальное исследование с использованием недорогой хирургической перчатки в качестве закрытой ограничивающей системы. В их исследовании троакары вводились в брюшную полость через пальцы перчатки таким образом, что прорезывание стенки импровизированного контейнера производилось вне брюшной полости. Авторы выполнили 30 операций, после каждой целостность перчатки проверяли с помощью воды, окрашенной метиленовым синим. Ни в одном из случаев не нарушалась герметичность перчатки, осложнений метода авторы также не отмечали. Однако авторы отмечают, что их техника была ограничена размером перчаток, так как максимальный размер удаленной опухоли составил 10 см.

Таким образом, несмотря на значительное количество проведенных исследований, предложенные к настоящему времени методы морцелляции удаленных миоматозных узлов при лапароскопической миомэктомии характеризуются недостаточной степенью профилактики диссеминации тканей опухоли по брюшной полости.

## Заключение

Внедрение лапароскопии в хирургическое лечение при миоме матки позволило достигнуть принципиально нового высокого уровня реабилитации пациенток. Извлечение удаленных препаратов из брюшной полости при этом связано с определенным риском. Несмотря на значительное количество предложенных методов и устройств для морцелляции, все они требуют дальнейшего совершенствования, так как необходимо полное исключение контакта ткани миоматозного узла с органами брюшной полости в процессе извлечения. В настоящее время продолжа-

ется активное исследование способов, позволяющих реализовать все преимущества малоинвазивных технологий с соблюдением правил онкологической безопасности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Rosen M, Ponsky J. Minimally invasive surgery. *Endoscopy* 2001; 33: 358–66. DOI: 10.1055/s-2001-13689
- Ottarsdottir H, Cohen SL, Cox M et al. Trends in Mode of hysterectomy after the U.S. food and drug administration power morcellation advisory. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 1014–21. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002058
- Allen E. Vaginal removal of the uterus by morcellation. *Am J Obstet Gynecol* 1949; 57: 692–700.
- Semm K. Morcellation and suturing using pelviscopy: not a problem anymore [in German]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1991; 51: 843–6.
- Steiner RA, Wight E, Tadir Y, Haller U. Electrical cutting device for laparoscopic removal of tissue from the abdominal cavity. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 471–4. PMID: 8437807
- American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: morcellation during uterine tissue extraction. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 517–30.
- Einarsson JI, Cohen SL, Fuchs N, Wang KC. In bag morcellation. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 951–3. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.04.010
- Isakov A, Murdaugh KM, Burke WC et al. A new laparoscopic morcellator using an actuated wire mesh and bag. *J Med Devices* 2014; 8: 011009. <https://biodesign.seas.harvard.edu/publications/faster-and-safer-laparoscopic-morcellation-using-actuated-wire-mesh-and>
- Driessen SR, Arkenbout EA, Thurkow AL, Jansen FW. Electromechanical morcellators in minimally invasive gynecologic surgery: an update. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 377–83. DOI: 10.1016/j.jmig.2013.12.121
- McKenna JB, Kanade T, Choi S et al. The Sydney contained in bag morcellation technique. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 984–5. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.07.007
- Montella F, Riboni F, Cosma S et al. A safe method of vaginal longitudinal morcellation of bulky uterus with endometrial cancer in a bag at laparoscopy. *Surg Endosc* 2014; 28: 1949–53. DOI: 10.1007/s00464-014-3422-0
- Balgobin S, Maldonado PA, Chin K et al. Safety of manual morcellation after vaginal or laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23: 542–7. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.01.014
- Winner B, Porter A, Velloze S et al. Uncontained compared with contained power morcellation in total laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 834–8. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001039
- Srouji SS, Kaser DJ, Gargiulo AR. Techniques for contained morcellation in gynecologic surgery. *Fertil Steril* 2015; 103: e34. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.022
- Adelman MR. The morcellation debate: the history and the science. *Clin Obstet Gynecol* 2015; 58 (4): 710–7. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000150
- Taylan E, Sahin C, Zeybek B et al. Contained morcellation: review of current methods and future directions. *Front Surg* 2017; 4: 15. DOI: 10.3389/fsurg.2017.00015
- Driessen SR, Arkenbout EA, Thurkow AL et al. Electromechanical morcellators in minimally invasive gynecologic surgery: an update. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21 (3): 377–83. DOI: 10.1016/j.jmig.2013.12.121
- Kho KA, Nezhad CH. Evaluating the risks of electric uterine morcellation. *J Am Med Assoc* 2014; 311: 905–6. DOI: 10.1001/jama.2014.1093
- Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD003677. DOI: 10.1002/14651858.CD003677.pub4
- Cucinella G, Granese R, Calagna G et al. Parasitic myomas after laparoscopic surgery: an emerging complication in the use of morcellator? Description of four cases. *Fertil Steril* 2011; 96: e90–e96. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.095
- Leren V, Langebrette A, Qvigstad E. Parasitic leiomyomas after laparoscopic surgery with morcellation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 1233–6. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2012.01453.x
- Halaska M, Haidopoulos D, Guyon F et al. European society of gynecological oncology statement on fibroid and uterine morcellation. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000911

23. Brolmann H et al. Options on fibroid morcellation: a literature review. *Gynecol Surg* 2015; 12: 3–15. DOI: 10.1007/s10397-015-0878-4
24. Ton R, Kilic GS, Phelps JY. A medical-legal review of power morcellation in the face of the recent FDA warning and litigation. *J Minim Invasive Gynecol* 2015; 22 (4): 564–72. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.01.017
25. Medical devices; obstetrical and gynecological devices; classification of the gynecologic laparoscopic power morcellation containment system. Final order. *Fed Regist* 2016; 81 (119): 40181–3.
26. Van Den Haak L, Arkenbout EA, Sandberg EM, Jansen FW. Power morcellator & features affecting tissue spill in gynecologic laparoscopy: in-vitro study. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23: 107–12. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.09.014
27. Cohen SL, Morris SN, Brown DN et al. Contained tissue extraction using power morcellation: prospective evaluation of leakage parameters. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 257.e1–257.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.076
28. Cohen SL, Greenberg JA, Wang KC et al. Risk of leakage and tissue dissemination with various contained tissue extraction (CTE) techniques: an in vitro pilot study. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 935–9. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.06.004
29. Akdemir A, Taylan E, Zeybek B et al. Innovative technique for enclosed morcellation using a surgical glove. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1145–9. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000823

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Серегин Александр Александрович** – врач акушер-гинеколог, онколог, аспирант ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: ggk32@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5236-3194>

**Надежденская Анастасия Борисовна** – студентка 6-го курса Международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: Nastraliana@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0782-5112>

**Асатурова Александра Вячеславовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. патолого-анатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a\_asaturova@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>

**Оводенко Дмитрий Леонидович** – канд. мед. наук, зав. отд-нием по клинической работе, врач-онколог отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: d\_ovodenko@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0700-8374>

**Alexander A. Seregin** – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ggk32@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5236-3194>

**Anastasiia B. Nadezhdenskaya** – 6th year Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: Nastraliana@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0782-5112>

**Aleksandra V. Asaturova** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a\_asaturova@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>

**Dmitry L. Ovodenko** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: d\_ovodenko@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0700-8374>

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2019

# Факторы, влияющие на трудности диагностики и профилактики хламидийной инфекции

С.О. Дубровина<sup>✉1</sup>, Л.В. Рубаник<sup>2</sup>, О.А. Ардинцева<sup>1</sup>, В.С. Гимбут<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», Минск, Республика Беларусь

<sup>✉</sup>s.dubrovina@gmail.com

## Аннотация

В данной публикации представлены современные методы лабораторной диагностики хламидийной инфекции. Значительную роль при этом играют локализация первичного очага, длительность нахождения в организме хозяина и вариабельность иммунологического ответа. Различия в развитии иммунологических реакций определяется генетическими факторами организма, особенностями антигенной структуры штаммов *Chlamydia trachomatis* и участием факторов врожденной резистентности.

**Ключевые слова:** *Chlamydia trachomatis*, диагностика, иммунологический ответ, женское бесплодие трубного генеза.

**Для цитирования:** Дубровина С.О., Рубаник Л.В., Ардинцева О.А., Гимбут В.С. Факторы, влияющие на трудности диагностики и профилактики хламидийной инфекции. Гинекология. 2019; 21 (3): 26–29. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190522

Review

## Factors affecting the difficulty of diagnosing and preventing chlamydial infection

Svetlana O. Dubrovina<sup>✉1</sup>, Liudmila V. Rubanik<sup>2</sup>, Oksana A. Ardintseva<sup>1</sup>, Vitaliy S. Gimbut<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>2</sup>Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

<sup>✉</sup>s.dubrovina@gmail.com

## Abstract

This publication briefly reviews contemporary methods of laboratory diagnosis of chlamydial infection. Differences in the development of immune response are due to genetic factors in the body, especially the antigenic structure of strains of *Chlamydia trachomatis* and the influence of innate resistance factors.

**Key words:** *Chlamydia trachomatis*, diagnostics, immune response, female infertility of tubal genesis.

**For citation:** Dubrovina S.O., Rubanik L.V., Ardintseva O.A., Gimbut V.S. Factors affecting the difficulty of diagnosing and preventing chlamydial infection. Gynecology. 2019; 21 (3): 26–29. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190522

## Распространенность хламидийной инфекции

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется 131 млн случаев урогенитальной хламидийной инфекции (УГХИ). Несмотря на предпринимаемые меры, показатель заболеваемости УГХИ во многих странах на протяжении последнего десятилетия остается высоким, сохраняя тенденцию к росту (например, темп прироста за 2004–2014 гг. в Швеции +4,1%, Великобритании – +51,2%, Дании – +26,9%, США – +30,0%). Аналогичные цифры в Российской Федерации и Республике Беларусь не только меньше в несколько раз, но, наоборот, имеют многолетнюю значительную тенденцию к уменьшению (темп снижения показателя заболеваемости УГХИ за 2006–2016 гг.: РФ – -63,7%, Республика Беларусь – -72,6%). Эти различия могут быть связаны с особенностями течения эпидемического процесса в разных странах, охватом разного контингента людей, подлежащих диагностике, используемыми лабораторными методами, применяемыми тест-системами для идентификации возбудителя, организацией системы регистрации.

В качестве примера можно привести Великобританию, где реализуется программа скрининга УГХИ среди лиц в возрасте от 16 до 24 лет, которые, как известно, составляют группу риска. По этой причине здесь насчитывается примерно 60% всех случаев заболевания, регистрируемых в Европе. Основной целью внедрения национальной программы скрининга в этой стране было предотвращение осложнений УГХИ в будущем.

Ретроспективное когортное исследование 857 324 женщин, проведенное С. Нейгер и соавт., показало, что женщины, имеющие в анамнезе положительные результаты теста в отношении *Chlamydia trachomatis*, имеют на 30% выше

риск развития воспалительных заболеваний женских тазовых органов, эктопической беременности, женского бесплодия трубного генеза по сравнению с женщинами с отрицательным результатом. Если в анамнезе имелось несколько случаев повторной УГХИ, то риск еще выше. Аналогично этому когортное исследование 5704 женщин, проведенное В. Хоедербоом и соавт., показало, что положительная история перенесенной УГХИ увеличивает риск воспалительных заболеваний женских тазовых органов и трубного бесплодия в 2 и 3 раза соответственно [1].

На основании проведенного ретроспективного анализа эпидемиологических данных за 15 лет S. Clement и соавт. показали, что наиболее эффективный способ предотвращения перинатальной хламидийной инфекции – это пренатальный скрининг и лечение беременных женщин [2].

D. van Wees и соавт. полагают, что негативное влияние на профилактическое поведение людей (использование презерватива) или заботу о здоровье (тестирование на хламидии) оказывают отсутствие самоконтроля, низкий риск восприятия возможности инфицирования хламидиями, высокая частота бессимптомного течения заболевания. Это в совокупности, вероятно, способствует сохранению устойчивой тенденции к распространению *C. trachomatis* и высокой заболеваемости УГХИ [3]. При этом J. Wijers и соавт. считают, что более широкое использование молекулярно-биологических методов и кластерного анализа позволило бы определить группы высокого риска УГХИ и осуществить целенаправленный подход к скринингу и контролю [4].

## Лабораторная диагностика

Несмотря на целый арсенал лабораторных методов (полимеразная цепная реакция – ПЦР, иммуноферментный анализ, реакция иммунофлуоресценции, культуральный ме-

тод и др.), диагностика *C. trachomatis* сложна. Кроме того, существенным является факт возможной спонтанной элиминации *C. trachomatis*, который может отмечаться до 44% случаев и происходит в период между диагностикой и лечением. Это также может быть связано с тем, что для диагностики чаще используют МАНК (метод амплификации нуклеиновых кислот, NASBA)-тесты, основанные на определении ДНК и рРНК и не способные дифференцировать жизнеспособное и нежизнеспособное состояние патогена. Так, исследования К. Janssen и соавт. показали, что количество жизнеспособных форм патогена значительно ниже, чем уровень ДНК, как в вагинальных, так и анальных образцах (49,2% против 86,4%, 26,7% против 44,5% соответственно). В целом же жизнеспособный возбудитель чаще определялся в вагинальных образцах – 89,8% против 51,1% в анальных образцах [5]. В результате исследования S. Phillips и соавт. установлено, что 20% образцов, содержащих ДНК *C. trachomatis*, были отрицательными в отношении мРНК [6]. Ввиду этого тесты на основе мРНК могут быть более перспективны для дифференцировки этих состояний и обеспечения более точной диагностики и индикации именно жизнеспособного возбудителя.

Важным этапом в лабораторной диагностике и эпидемиологическом надзоре за УГХИ стало открытие «шведского», или нового, варианта *C. trachomatis* (nvCT). Его биологической особенностью является наличие делеции размером 377 пар нуклеотидов в криптической плазмиде [7]. Этот участок гена наиболее широко использовался в качестве мишени в коммерческих ПЦР-тест-системах Roche и Abbott, применяемых во многих диагностических лабораториях Швеции, что привело к получению ложноотрицательных результатов и широкому распространению данного варианта патогена (от 7 до 64% всех положительных случаев в зависимости от анализируемой административно-территориальной единицы – лена). Выявление наряду с дикими штаммами бесплазмидного и мутантного «шведского» вариантов nvCT затем было отмечено и в ряде других стран: Норвегии [8], Франции [9], Шотландии [10], Финляндии [11], Испании [12] и пр. Важно, что после детальной расшифровки этой ситуации ПЦР-тест-системы были заменены на другие, способные обнаруживать этот вариант *C. trachomatis*.

При использовании практически любого метода для эффективного лабораторного выявления патогена необходимо учитывать его содержание в исследуемом биологическом материале. Доказано, что количественная нагрузка патогена выше в генитальных, чем экстрагенитальных образцах. При этом из урогенитальных точек статистически выше нагрузка в цервикальных образцах, чем в вагинальных [13].

Кроме того, исследование, проведенное М. Chernesky и соавт., показало сходный уровень детекции *C. trachomatis* при самостоятельном заборе материала дома и в клинике (процент совпадений – 96,5–96,7%) [14].

В лабораторной практике для выявления УГХИ кроме ПЦР по-прежнему широко используются серологические тесты, но при этом они имеют ряд ограничений. Во-первых, доступные тест-системы иммуноферментного анализа не выявляют всех лиц с предшествующей УГХИ, что влияет на оценку ее распространенности. Во-вторых, примерно 70–100% женщин имеют положительный тест на антитела в течение месяца после перенесенной инфекции, но этот процент уменьшается до 40–70% в течение одного года [15, 16]. Более того, серопозитивность и титр антител в отношении *C. trachomatis* могут зависеть от индивидуальных иммунологических особенностей организма и их сложно интерпретировать [17]. Генетика хозяина, вероятно, играет значительную роль в объяснении различий между пациентами в ответе на хламидийную инфекцию. Двойное исследование продемонстрировало, что порядка 40% различий в иммунологическом ответе на *C. trachomatis* базируются на генетических факторах хозяина [18]. Показано, что иммуноглобулины (Ig) А к *C. trachomatis* присутствуют только при антигенной стимуляции. Поэтому их наличие

может быть маркером реинфекции или персистирующей хламидийной инфекции [19]. Наиболее перспективными серологическими маркерами поражения маточных труб сегодня считаются антитела к сHSP60 (*Chlamydial heat shock protein*), TroA (связывающий протеин в системе транспорта железа *C. trachomatis* – substrate binding protein in the iron-transport system of *C. trachomatis*) и HtrA (high temperature requirement protein) [20]. Во время персистирующей хламидийной инфекции антитела вырабатываются к двум белкам – Tro и сHSP60, но не к MOMP [21].

В исследовании С. Ма и соавт. позитивный уровень IgG к *C. trachomatis* был выше (73,3%) у женщин с трубным фактором бесплодия по сравнению с женщинами контрольной группы без патологии труб (37,5%). При этом у детей до 13 лет серологический тест на *C. trachomatis* был отрицательным. С другой стороны, у пациенток с острым цервицитом (положительные анализы из шейки матки) серопозитивность в отношении IgG была в 96% случаев. При этом фрагменты плазмидной ДНК и 16S rRNA в тканях маточных труб у серопозитивных женщин с трубным бесплодием и в контрольной группе выявлены не были. Кроме того, цитологический анализ клеток слизистой как пациенток с трубным фактором бесплодия, так и контрольной группы не выявил экспрессии MOMP белка *C. trachomatis*. Тем не менее эпителиальные клетки пациенток как с трубным фактором бесплодия, так и без патологии маточных труб экспрессировали сHSP60 в цитоплазме. Отрицательные результаты тестирования в отношении плазмидной ДНК, 16S rRNA и MOMP свидетельствуют в пользу отсутствия патогена в патологически измененных маточных трубах или о том, что произошла элиминация *C. trachomatis*. Экспрессия сHSP60 в эпителиальных клетках маточных труб подтверждает, что они могут являться мишенью иммунной системы, когда антитела атакуют их при наличии *C. trachomatis* в других локусах (желудочно-кишечный тракт – ЖКТ, например), а не маточных трубах. Это в конечном итоге может приводить к трубному бесплодию [22].

В целом для клиницистов остаются актуальными достоверная оценка распространенности *C. trachomatis* и раннее проведение диагностических мероприятий, в связи с чем возрастает необходимость дальнейшего усовершенствования методов лабораторной диагностики.

### Роль других представителей семейства в патологии человека

Предположение о том, что ЖКТ служит скрытым резервуаром для постоянной трансмиссии инфекции в другие анатомические сайты, существует достаточно давно. Еще в 1950 г. R. Rank и L. Yeruva было показано, что некоторые виды хламидий являются комменсалами кишечника мышей, птиц, овец и козов и способны существовать в ЖКТ длительное время (не менее 4 лет), не вызывая реакции [23]. Полагают, что это обусловлено сниженной регуляцией иммунной системы в кишечнике животных [23]. Установлено также, что у животных кроме пероральной и аноректальной инокуляции *Chlamydia muridarum* может проникать в ЖКТ из генитального тракта и через кровь. В то же время длительная *C. muridarum*-инфекция ЖКТ не способна к аутоинокуляции генитального тракта, свидетельствуя о том, что хламидии, находясь в ЖКТ, могут использовать не прямые механизмы для проявления их патогенности в генитальном тракте [24].

М. Borel и соавт. на основании выявления *Chlamydoxilla abortus* в биопсийном материале кишечника считают, что бактерии семейства *Chlamydiaceae* могут быть вовлечены в воспалительный процесс при хронических заболеваниях кишечника [25].

Кроме того, остается открытым вопрос о том, что положительный на *C. trachomatis* ректальный образец указывает на истинную хламидийную инфекцию или свидетельствует о контаминации из урогенитального сайта.

До 1990 г. семейство *Chlamydiaceae* было представлено одним порядком *Chlamydiales*, содержащим один род

*Chlamydia* и включающим 9 видов. На основании исследований последних 20 лет открыты и описаны 13 новых семейств (*Parachlamydiaceae*, *Simkaniaceae*, *Waddliaceae* и др.) генетически близких микроорганизмов, собранных под общим названием «хламидия-подобные бактерии». Многие из них являются патогенами как животных, так и человека.

Так, из абортивной ткани крупного рогатого скота была выделена внутриклеточная бактерия *Waddlia chondrophila*. Установлено, что у животных она вызывает рубцовые изменения маточных труб и репродуктивные нарушения. Позже микроорганизм также был идентифицирован у женщин с патологией беременности (выкидыши, преждевременные роды) и бесплодием (трубное бесплодие) и мужчин при нарушении сперматогенеза (астенозооспермии). Подобно хламидиям *W. chondrophila* является внутриклеточным патогеном, имеет бифазный жизненный цикл, включающий элементарные и ретикулярные тельца, сходные первоначальные этапы инфицирования, но в отличие от *C. trachomatis* инфицирует как эпителиальные клетки, так и макрофаги. Кроме того, образующиеся включения *W. chondrophila* связаны с митохондриями и эндоплазматическим ретикулумом [26]. В исследовании А. Croxatto и G. Greub у женщин, страдающих рецидивирующими выкидышами, серопревалентность в отношении *W. chondrophila* составила 33% [26]. Аналогично А. Ammerdorffer и соавт. показали высокую распространенность (45,5%) и высокие титры антител в отношении данного патогена в популяции женщин с трубным бесплодием [27].

Кроме того, в плаценте женщин с патологией беременности (невынашиванием) недавно был выявлен еще один хламидия-подобный микроорганизм – *Parachlamydia acanthamoebae*, который предстоит в дальнейшем детально исследовать [27, 28]. К настоящему времени недостаточно изучены резервуары и зоонозный потенциал для человека и таких новых видов, как *Chlamydia gallinaceae* и *Chlamydia avium*, поражающих птиц и крупный рогатый скот.

Последние исследования открывают все новые примеры потенциального зоонозного риска уже известных видов хламидий: развитие внебольничной пневмонии у людей, вызванное *Chlamydia caviae*, выявление *Chlamydia suis*, случаи абортов у беременных женщин, обусловленные *C. abortus* и *Chlamydoxyla psittaci*, после контактов с инфицированными домашними или сельскохозяйственными животными. При этом отмечено, что многие виды хламидий не ограничиваются только одним хозяином. Так, установлена межвидовая передача *C. psittaci* от птиц другим видам млекопитающих, таким как крупный рогатый скот и лошади [29].

Учитывая, что человек и животные очень тесно взаимосвязаны, актуальны изучение всего разнообразия видов порядка *Chlamydiales* и установление их роли в патогенезе разных заболеваний человека. В то же время результаты проведенных многочисленных международных исследований по изучению хламидийной уrogenитальной инфекции предполагают возможности как разработки новых, так и дальнейшего усовершенствования имеющихся методов диагностики для эффективной индикации *C. trachomatis*. Важными аспектами контроля за УГХИ являются оптимизация эпидемиологического надзора, введение скрининговых программ, дальнейшие фундаментальные и прикладные научные исследования, совершенствование системы лечебно-профилактических мероприятий.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Hoenderboom VM, van Benthem BHB, van Bergen JEAM et al. Relation between *Chlamydia trachomatis* infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort study: Proceedings of the Fourteenth international symposium on human chlamydial infections. 2018, July 1–6; Zeist, The Netherlands; p. 65–9.
2. Clement S, Bannietts N, Hammerschlag MR et al. The effect of prenatal screening for *Chlamydia trachomatis* on *Chlamydia conjunctivitis* in infants: Proceedings of the Fourteenth international symposium on human chlamydial infections. 2018, July 1–6; Zeist, The Netherlands; p. 199–201.
3. Van Wees DA, Heijne JCM, Heijman T et al. Treating underlying psychology rather than symptoms: identifying behavioral and psychological risk determinants for *Chlamydia* infection: Proceedings of the Fourteenth international symposium on human chlamydial infections. 2018, July 1–6; Zeist, The Netherlands; p. 145–9.
4. Wijers JNAP, van Liere GAFS, Dukers-Muijers NHTM et al. Geographical clustering of *Chlamydia trachomatis* infections in the Netherlands, 2013–2015: Proceedings of the Fourteenth international symposium on human chlamydial infections. 2018, July 1–6; Zeist, The Netherlands; p. 203–6.
5. Janssen JH, Hoebe CJP, Dukers-Muijers NHTM, Wolffs PFG. Assessment of total and viable load in urogenital and anorectal *Chlamydia trachomatis* positive samples: Proceedings of the Fourteenth international symposium on human chlamydial infections. 2018, July 1–6; Zeist, The Netherlands; p. 207–10.
6. Phillips S, Vodstreil LA, Huston WM et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* mRNA using digital PCR as a more accurate markers of viable infection: Proceedings of the Fourteenth international symposium on human chlamydial infections. 2018, July 1–6; Zeist, The Netherlands; p. 349–52.
7. Herrmann B. A new genetic variant of *Chlamydia trachomatis*. Sex Transm Infect 2007; 83 (4): 253–4. DOI: 10.1136/sti.2007.026260
8. Moghaddam A, Reinton N. Identification of the Swedish *Chlamydia trachomatis* variant among patients attending a STI clinic in Oslo, Norway. Euro Surveill 2007; 12 (3): E061109.2.
9. Barbeyrac B, Raharison S, Cado S et al. French situation concerning the Swedish *Chlamydia trachomatis* variant. Euro Surveill 2007; 12 (10): 11–2.
10. New variant *Chlamydia trachomatis* in Scotland. HPS weekly report 2008; 42: 323–4. <http://www.documents.hps.scot.nhs.uk/labs/sbstirl/>
11. Niemi S, Hiltunen-Back E, Puolakkainen M. *Chlamydia trachomatis* Genotypes and the Swedish New Variant among Urogenital *Chlamydia trachomatis* Strains in Finland. Infect Dis Obstet Gynecol 2011; 481890. DOI: 10.1155/2011/481890
12. Pineiro L, Bernal S, Bordes A et al. Minimum spread of the new Swedish variant of *Chlamydia trachomatis* and distribution of *C. trachomatis* ompA genotypes in three geographically distant areas of Spain, 2011–2012. Infection 2014; 42 (5): 905–12. DOI: 10.1007/s15010-014-0665-6
13. Van der Pol B, Boutwell A, Daniel G et al. Distribution of *Chlamydia trachomatis* organism load in specimens determined using real-time PCR: Proceedings of the Fourteenth international symposium on human chlamydial infections. 2018, July 1–6; Zeist, The Netherlands; p. 371–3.
14. Chernesky M, Jang D, Arias M et al. Detection of *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae* and *M. genitalium* with aptima assays performed on self-obtained vaginal swabs and urine collected in clinic and at home: Proceedings of the Fourteenth international symposium on human chlamydial infections. 2018, July 1–6; Zeist, The Netherlands; p. 345–8.
15. Horner PJ, Wills GS, Reynolds R et al. Effect of time since exposure to *Chlamydia trachomatis* on *Chlamydia* antibody detection in women: a cross-sectional study. Sex Transm Infect 2013; 89 (5): 398–403. DOI: 10.1136/sextrans-2011-050386
16. Van Aar F, de Moraes M, Morre SA et al. *Chlamydia trachomatis* IgG seroprevalence in the general population of the Netherlands in 1996 and in 2007: differential changes by gender and age. Sex Transm Infect 2014; 90 (5): 434–40. DOI: 10.1136/sextrans-2013-051074
17. Van Aar F, de Moraes M, Morre SA et al. *Chlamydia trachomatis* IgG seroprevalence in the general population of the Netherlands in 1996 and in 2007: differential changes by gender and age. Sex Transm Infect 2014; 90 (5): 343–40. DOI: 10.1136/sextrans-2013-051074
18. Bailey RL, Natividad-Sancho A, Fowier A et al. Host genetic contribution to the cellular immune response to *Chlamydia trachomatis*: Heritability estimate from a Gambian twin study. Drugs Today (Barc) 2009; 45 (Suppl. B): 45–50. PMID: 20011694
19. Van den Broek IV, Land JA, van Bergen JE et al. *Chlamydia trachomatis* antibody testing in vaginal mucosal material versus blood samples of women attending a fertility clinic and an STI clinic. Obstet Gynecol Int 2014; 2014: 601932. DOI:10.1155/2014/601932

20. Rantsi T, Joki-Korpela P, Hokynar K et al. New serological biomarkers for *Chlamydia trachomatis* related tubal factor infertility: Proceedings of the Fourteenth international symposium on human chlamydial infections. 2018, July 1–6; Zeist, The Netherlands; p. 239–42.
21. Rantsi T, Joki-Korpela P, Hokynar K et al. Serological markers of persistent *Chlamydia trachomatis* infection are associated with elevated body mass index in subfertile women: Proceedings of the Fourteenth international symposium on human chlamydial infections. 2018, July 1–6; Zeist, The Netherlands; p. 195–8.
22. Ma CG, Tan JF, Jiang HY et al. Detection of *Chlamydia* 16S ribosomal RNA and chlamydial proteins in the tubal tissues of chlamydia trachomatis-IgG seropositive tube factor infertile women: Proceedings of the Fourteenth international symposium on human chlamydial infections. 2018, July 1–6; Zeist, The Netherlands; p. 179–81.
23. Rank R, Yeruva L. Hidden in plain sight: chlamydial gastrointestinal infection and its relevance to persistence in human genital infection. *Infection Immunity* 2014; 82 (4): 1362–71. DOI: 10.1128/IAI.01244-13
24. Tian Q, Wang L, Lin H et al. the impact of gastrointestinal *Chlamydia* on genital tract pathology depends on the site of 1st exposure to *Chlamydia*: Proceedings of the Fourteenth international symposium on human chlamydial infections. 2018, July 1–6; Zeist, The Netherlands; p. 475–8.
25. Borel M., Pospischil A, Marti H et al. *Chlamydia* in intestinal biopsy samples: Proceedings of the Fourteenth international symposium on human chlamydial infections. 2018, July 1–6; Zeist, The Netherlands; p. 113–8.
26. Croxatto A, Greub G. Early intracellular trafficking of *Waddlia chondrophila* in human macrophages. *Microbiology* 2009; 156 (2): 340–55. DOI: 10.1099/mic.0.034546-0
27. Ammerdorffer A, Stojanov M, Greub G, Baud D. *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia*-like bacteria: new enemies of human pregnancies. *Curr Opin Infect Dis* 2017; 30 (3): 289–96. DOI: 10.1097/qco.0000000000000369
28. Bertelli C, Cisse OH, Rusconi B et al. CRISPR System Acquisition and evolution of an obligate intracellular *Chlamydia*-related bacterium. *Genome Biol Evol* 2016; 8 (8): 2376–86. DOI: 10.1093/gbe/evw138
29. Borel N, Pannekoek Y. From many *Chlamydiae* to one health: Proceedings of the Fourteenth international symposium on human chlamydial infections. 2018, July 1–6; Zeist, The Netherlands; p. 675–84.
30. Bertelli C, Cisse OH, Rusconi B et al. CRISPR System Acquisition and evolution of an obligate intracellular *Chlamydia*-related bacterium. *Genome Biol Evol* 2016; 8 (8): 2376–86. DOI: 10.1093/gbe/evw138

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Дубровина Светлана Олеговна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: s.dubrovina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2424-2672>

**Рубаник Людмила Владимировна** – канд. биол. наук, зав. лаб. диагностики сочетанных бактериально-вирусных инфекций ГУ РНПЦЭМ. E-mail: rubaniklv@tut.by; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2424-2672>

**Ардинцева Оксана Александровна** – аспирант ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: ardintsevadoc@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6084-3569>

**Гимбут Виталий Станиславович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: vgimbut@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5608-5328>

**Svetlana O. Dubrovina** – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. E-mail: s.dubrovina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2424-2672>

**Liudmila V. Rubanik** – Cand. Sci. (Biol.), Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology. E-mail: rubaniklv@tut.by; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2424-2672>

**Oksana A. Ardintseva** – Postgraduate Student, Rostov State Medical University. E-mail: ardintsevadoc@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6084-3569>

**Vitaliy S. Gimbut** – Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University. E-mail: vgimbut@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5608-5328>

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2019

# Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин

А.М. Зиганшин<sup>✉1</sup>, В.А. Мудров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

✉zigaidar@yandex.ru

## Аннотация

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин репродуктивного возраста достигают 60% среди амбулаторных и 30% среди стационарных гинекологических больных.

**Цель.** Оценить эффективность терапии ВЗОМТ препаратом Галавит в составе комплексной терапии по сравнению со стандартным лечением.

**Материалы и методы.** В исследование включили 120 пациенток с диагнозом ВЗОМТ, рандомизированных на 2 равные группы (n=60). В основной группе пациентки в составе комплексной терапии получали Галавит по схеме: в течение 5 дней по 100 мг внутримышечно 1 раз в сутки, затем по 100 мг каждые 72 ч (№20); в контрольной группе – только стандартное лечение.

**Результаты.** Улучшение клинического состояния (уменьшение тяжести, нормализация температуры тела, уменьшение болевого синдрома) у пациенток основной группы наблюдалось в 2 раза быстрее, чем в контрольной. Быстрее разрешались признаки воспаления по данным ультразвукового исследования в основной группе. Количество лейкоцитов, СОЭ, лейкоцитарный индекс интоксикации в основной группе нормализовались быстрее, чем в контрольной. На фоне проводимого лечения осложнения ВЗОМТ наблюдались у 6 (5%) и 9 (7,5%) пациенток основной и контрольной групп; долечивание пациенток основной группы при неэффективности терапии достигнуто без тубэктомии. Продолжительность лечения в основной группе составила в среднем 8±2,6 дня против 10±3,9 дня в контрольной.

**Заключение.** Включение Галавита в комплексную терапию ВЗОМТ ускоряет купирование симптомов воспаления и снижает частоту осложнений, что позволяет сохранить репродуктивную функцию. Галавит можно рекомендовать для комплексной терапии ВЗОМТ.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания органов малого таза, иммунотерапия, Галавит, аминодигидрофталазиндион натрия.

**Для цитирования:** Зиганшин А.М., Мудров В.А. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Гинекология. 2019; 21 (3): 30–34. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190465

Original Article

## Optimization of complex therapy of inflammatory diseases of women pelvic organs

Aydar M. Ziganshin<sup>✉1</sup>, Viktor A. Mudrov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Chita State Medical Academy, Chita, Russia

✉zigaidar@yandex.ru

## Abstract

Inflammatory diseases of women pelvic organs in reproductive period reach 60% among outpatients and 30% among inpatient gynecological patients.

**Aim.** To evaluate therapy effectiveness of women pelvic organs diseases with Galavit as part of combination therapy compared to standard treatment.

**Materials and methods.** The study included 120 patients with diagnosis of inflammatory diseases of pelvic organs, randomized to 2 equal groups (n=60). In the main group, the patient in complex therapy received Galavit, according to the scheme: for 5 days, 100 mg intramuscularly 1 time per day, then 100 mg every 72 hours (No. 20); in the control group – only standard treatment.

**Results.** Improvement of clinical condition (reduction of severity, normalization of body temperature, reduction of pain syndrome) in patients of the main group was observed 2 times faster than in patient of control group. Quickly resolve the signs of inflammation by ultrasound in the main group. The number of leukocytes, ESR, LII in the main group normalized faster than in patient of control group. On the background of treatment complications of inflammatory diseases of women pelvic organs was observed in 6 (5%) patients of the main group and 9 (7.5%) patients of the control group; aftercare of patients of the main group with ineffectiveness of therapy was achieved without tubectomy. The duration of treatment in the study group was 8±2.6 days us 10±3.9 days in the control group.

**Conclusion.** The inclusion of Galavit in the complex therapy of inflammatory diseases of women pelvic organs accelerates relief of inflammation symptoms and reduces frequency of complications, which allows to preserve reproductive function. Galavit can be recommended for treatment inflammatory diseases of women pelvic organs.

**Key words:** inflammatory diseases of women pelvic organs, immunotherapy, Galavit, aminodihydrophthalazinedione sodium.

**For citation:** Ziganshin A.M., Mudrov V.A. Optimization of complex therapy of inflammatory diseases of women pelvic organs. Gynecology. 2019; 21 (3): 30–34. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190465

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) продолжают занимать лидирующее положение в структуре гинекологической заболеваемости, являясь наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин и создавая тем самым сложные медицинские, социальные и экономические проблемы во всем мире [1, 2]. По данным эпидемиологических исследований, в России ВЗОМТ наблюдаются у 60–65% амбулаторных и до 30% стационарных гинекологических больных [2–4]. Данная патология может быть представлена как одной нозологической формой (эндометрит, сальпингит, сальпингоофорит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит), так и любыми их комбинациями [5]. Особенностью ВЗОМТ у женщин является то, что они чрезвычайно

неблагоприятно влияют на репродуктивную функцию женщин, обуславливая невынашивание беременности – 45%, бесплодие – 40%, синдром хронической тазовой боли – 24% и эктопическую беременность – 3% случаев [3, 6]. По статистическим данным Минздрава России, в 2017 г. частота сальпингитов и оофоритов составила 256 875 случаев, т.е. 326,1 случая на 100 тыс. женщин населения.

Среди пациенток, страдающих ВЗОМТ, часто наблюдаются лица, имеющие признаки вторичной иммунной недостаточности [6, 7], у них инфекционно-воспалительные процессы любой локализации характеризуются упорно текущим, часто рецидивирующим, вялым течением, неэффективностью стандартной терапии, преобладанием в качестве возбудителей условно-патогенных микроорга-

низмов и патогенной флоры с атипическими биологическими свойствами, наличием антибиотикорезистентности [8]. Наиболее часто признаки вторичной иммунной недостаточности отмечаются у пациенток со среднетяжелыми и тяжелыми формами ВЗОМТ, у которых часто формируются осложненные формы гнойно-воспалительных заболеваний, что нередко является показанием для хирургического лечения, приводя к потере репродуктивной функции [9]. Развитию иммунной недостаточности способствуют средовые, социальные, поведенческие, генитальные и экстрагенитальные факторы риска, создающие условия для возникновения воспалительного процесса во внутренних половых органах. В связи с этим сохраняется необходимость поиска более совершенных методов терапии воспалительных заболеваний гениталий в острой фазе, когда изменения в очаге инфекции еще обратимы. В хронической стадии для восстановления нарушенной рецептивности клеток и недостаточности факторов местного иммунитета терапия традиционными методами обычно малоэффективна [6, 7]. Стандартной схемой лечения является назначение антибиотиков, которые способны оказать положительное влияние на исчезновение симптомов, нормализовать микрофлору, однако эффективность элиминации инфекционного агента из эндометрия и фаллопиевых труб всегда остается под сомнением, так как нет достаточного количества результатов исследований проведенной терапии и оценки частоты возникновения поздних осложнений.

Особенностью воспалительных заболеваний является способность формировать спайки, которые, нарушая анатомическое взаиморасположение, способны впоследствии поддерживать воспалительный процесс и приводить к бесплодию [10]. Исследования шведских ученых показали: женщины с продолжительностью симптомов более 3 дней имели гораздо больший уровень бесплодия, чем те, у которых лечение начато в первые 72 ч [4], что свидетельствует о высокой значимости своевременного и эффективного начала консервативной терапии. Поэтому основной задачей, предъявляемой к терапии ВЗОМТ, является сохранение фертильности, предотвращение рецидивов и хронизации заболевания [11–13]. На сегодня прогностически значимыми факторами сохранения фертильности после перенесенного воспаления являются: длительность симптомов до начала лечения (<72 ч), повторные эпизоды и этиологический фактор [14–16]. Все это свидетельствует о необходимости раннего включения в комплексное лечение иммуномодулирующих препаратов [13, 14, 17]. При ВЗОМТ иммунная система неизбежно вовле-

кается в ответную реакцию на патогенный агент, а при хронических рецидивирующих воспалительных заболеваниях организм чаще всего находится в состоянии вторичного иммунодефицита. Возникающее при этом состояние гуморального и клеточного иммунодефицита способно вызывать тотальную иммунную недостаточность, которая в дальнейшем во многом определяет течение и исход заболевания. Включение в комплексную терапию ВЗОМТ иммуномодулирующих препаратов чрезвычайно важно, так как они повышают специфическую и неспецифическую защиту организма [14–16].

Среди иммунокорректирующих препаратов аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит) обладает способностью в терапевтических дозах восстанавливать функции иммунной системы с высокой клинически доказанной эффективностью, безопасностью, отсутствием побочных и канцерогенных эффектов [18, 19]. Аминодигид-

рофталазиндион натрия способен в зависимости от функционально-метаболической активности иммунокомпетентных клеток оказывать супрессивное (снижать избыточные проявления иммунного воспаления) или стимулирующее (повышать иммунные реакции при их исходной недостаточности) воздействие на иммунную систему [4]. Так, препарат при воспалительных заболеваниях обратимо ингибирует на 6–8 ч избыточный синтез гиперактивированными макрофагами факторы некроза опухолей  $\alpha$ , интерлейкина-1, 6, активных форм кислорода, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, уровень оксидативного стресса и выраженность интоксикации, что способствует быстрой элиминации патогенного агента [20, 21].

Галавит является одним из рекомендуемых препаратов в качестве иммуномодулирующего и противовоспалительного средства в комплексной терапии иммунодефицитных состояний у

взрослых и подростков старше 12 лет. Показаниями для его применения в гинекологии являются: хронические рецидивирующие заболевания, вызванные вирусом герпеса; заболевания, вызванные вирусом папилломы человека; инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта (уретрит хламидийной и трихомонадной этиологии, острый и хронический сальпингоофорит, эндометрит); гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза; послеоперационная реабилитация пациенток с миомой матки; осложнения послеоперационного периода у женщин репродуктивного возраста; послеоперационные гнойно-септические осложнения и их профилактика (в том числе у онкологических пациентов) [19].

**Цель исследования** – оценка эффективности терапии ВЗОМТ у женщин при назначении препарата Галавит в сравнении со стандартным лечением.

## Материалы и методы

Проведено неинтервенционное открытое сравнительное исследование в двух клинических центрах: ГБУЗ «РКБ им. Г.Г. Куватова» Республики Башкортостан и клиники ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. В исследование включены 120 пациенток в возрасте от 18 до 44 лет, средний возраст –  $28 \pm 4,8$  года. Все пациентки поступили на стационарное лечение с установленным диагнозом острого или хронического сальпингита и оофорита (в фазе обострения). Комплекс исследований включал: сбор анамнеза, оценку клинического состояния, специальное (бимануальное гинекологическое обследование), инструментальное (трансвагинальное ультразвуковое исследование – УЗИ), лабораторное исследование (общий анализ крови, количество лейкоцитов, СОЭ), расчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), мазок на степень чистоты с бактериологическим исследованием. Анализ результатов бимануального влагалищного исследования проводили по болезненности при пальпации и тракции шейки матки (минимальный критерий Всемирной организации здравоохранения для постановки диагноза ВЗОМТ) [15]. Расчет ЛИИ проводили по формуле Кальф-Калифа [22].

В соответствии со стандартами терапии ВЗОМТ (приказ Минздрава России от 24.12.2012 №1502н) всем пациенткам назначалась антибактериальная терапия фторхинолонами, макролидами, цефалоспоридами III поколения и препаратами тетрациклинового ряда, а также нестероидные противовоспалительные препараты. Больные в исследовании были разделены на две равные группы – основную и контрольную, без учета общего состояния и тяжести заболевания; группы были сопоставимы между собой по возрасту и нозологиям (использовался критерий Стьюдента и точный критерий Фишера – статистически достоверных различий не получено). В основной группе дополнительно назначалась терапия препаратом Галавит по схеме: в течение 5 дней по 100 мг внутримышечно 1 раз в сутки, затем по 100 мг каждые 72 ч (курс составил 10 инъекций), в контрольной группе – только стандартное лечение. Из исследования были исключены больные с острыми воспалительными заболеваниями брюшной полости, органов мочевыделительной системы, с удаленной маткой и придатками, врожденными аномалиями развития половых органов, внематочной беременностью, эндокринными (сахарный диабет 1 и 2-го типа) и аутоиммунными заболеваниями по данным анамнеза. Оценка состояния пациенток осуществлялась в три этапа: при поступлении, в период лечения (3-и сутки) и при выписке из стационара.

## Результаты

В течение первых суток заболевания госпитализированы 15 (12,5%) больных, в первые 3 дня – 45 (37,5%), остальные – в течение 7 дней и более; средняя продолжительность заболевания составила  $4,7 \pm 1,5$  дня на момент госпитализации. Наибольшее число больных с поздней госпитализацией пришлось на женщин с обострением хронического процесса, когда пациентки самостоятельно проводили лечение, откладывая обращение за медицинской помощью;

средняя продолжительность заболевания в данной группе составила  $5,8 \pm 1,5$  дня. По данным гинекологического анамнеза, у 67% женщин беременностей не было, в 18% случаев беременность завершилась медицинским абортom (87% – хирургический, 13% – медикаментозный), в 15% – неразвивающейся беременностью. Большинство обследованных обеих групп (67%) за последние 3 года имели 2 и более половых партнеров, из них 30% – более 3 партнеров. У 25% женщин – только 1 партнер. Гинекологический анамнез был отягощенным у большинства пациенток: миома матки – 4 (3,3%), хронический эндометрит – 6 (5%), ретенционные кисты – 12 (10%), хронический сальпингоофорит – 14 (11,6%), гипертрофия и деформация шейки матки – 16 (13,3%), эрозия шейки матки – 19 (15,8%), цервицит – 21 (17,5%), при этом у значительного числа больных имелись их сочетания.

Ведущей жалобой всех больных при поступлении являлась боль в нижних отделах живота. С классической картиной «острого живота» поступили 1/3 пациенток, остальные – с умеренной и стертой картиной воспалительного процесса. Значительная часть пациенток указывали на боли разной локализации, интенсивности и выраженности, боли носили ноющий или схваткообразный характер, иррадиировали в крестец, прямую кишку и область промежности. Кроме классических жалоб, характеризующих клинику «острого живота», 18% женщин отметили изменения, связанные с нарушением функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, вздутие живота, диарея), в 35% случаев – дизурические расстройства (учащенное мочеиспускание), в 13% – нарушения менструального цикла и в 85% – обильные патологические выделения из половых путей.

При поступлении состояние больных оценивалось удовлетворительным в 18%, средней степени тяжести – 58%, тяжелым – 24% случаев. У всех пациенток была выраженная температурная реакция (средняя температура тела составила  $38,0 \pm 0,60^\circ\text{C}$ ), при этом у 14% отмечался озноб.

Проведение бимануального гинекологического исследования выявило у 1/2 больных утолщенные, инфильтрированные и болезненные придатки матки, при этом в 25% случаев матку и придатки пальпировать не удалось во время первого бимануального исследования из-за выраженного напряжения мышц передней брюшной стенки и резкой болезненности. В 14% случаев определялось резко болезненное объемное образование в области придатков, а в 12% – болезненность при пальпации области придатков и боли при тракции за шейку матки.

Всем пациенткам проводилось УЗИ органов малого таза. По данным УЗИ определялась эхографическая картина воспалительного процесса в 57% случаев, среди которых: расширение и утолщение стенок маточной трубы – у 27 (22,5%) больных, признаки сальпингоофорита в виде увеличения объема яичников, гипеохогенной их структуры, нечеткости наружных контуров и наличия в них кистозных включений – у 79 (65,8%), свободная жидкость в малом тазу – у 45 (37,5%). У пациенток с обострением хронического сальпингоофорита патологические изменения выявлены в 70% в виде симптома «зубчатого колеса» – 33 (33%); наличие полных/неполных перегородок – 33 (33%); мешотчатых различного объема жидкостных образований – 33 (33%). В значительном количестве случаев наблюдалось сочетание различных эхографических признаков – по 3,12 случая на 1 больную.

Клиническое лабораторное исследование выявило умеренный лейкоцитоз у 90% женщин, средние значения лейкоцитов колебались от  $9,8 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$  до  $13,8 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ была повышенной у 70% больных, составив в среднем  $28 \pm 1,2$  мм/ч, ЛИИ был равным  $2,5 \pm 0,6$ , что свидетельствовало о выраженной эндогенной интоксикации.

Проведение бактериоскопического и бактериологического исследования выявило ассоциации микробов: стафилококки в 40%, анаэробную флору в 20%, кишечную палочку в 15%, стрептококки в 12%, коринебактерии в 8%, синегнойную палочку в 4% случаев. В 23 (19,6%) случаях забо-

левание развилось на фоне бактериального вагиноза, в 6 (5%) – вагинального кандидоза.

Лечение больных обеих групп проводилось до клинического выздоровления (улучшение общего состояния, исчезновение болевого синдрома, нормализация лабораторных анализов). После 3 дней интенсивной терапии состояние у 76 больных основной группы оценивалось удовлетворительным, температура нормализовалась у 89% больных, уменьшились боли у 62%, в контрольной группе соответственно 43, 58, 36%, что свидетельствовало об улучшении состояния в среднем в 2 раза быстрее в основной группе, чем в контрольной.

Бимануальное влагалищное исследование в основной группе на 3-и сутки выявило улучшение у 45% больных: при осмотре наблюдалось уменьшение болезненности в области придатков, в контрольной – только у 25%. По данным УЗИ, у 20 (33,3%) пациенток основной группы отсутствовали характерные признаки воспаления в области придатков, отсутствовали боли при трансвагинальном исследовании у 1/2 больных, в контрольной группе у 50% больных сохранялись воспалительные изменения по данным УЗИ.

В лабораторных показателях крови в основной группе быстрее регрессировали факторы острой фазы воспаления: лейкоцитоз снизился до  $8,2 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ; СОЭ –  $10 \pm 1,2$  мм/ч; ЛИИ –  $1,2 \pm 0,5$ ; число пациенток с нормальным количеством лейкоцитов – 68%; в контрольной группе лабораторные показатели составили соответственно  $9,8 \times 10^9/\text{л}$ , 12 мм/ч, 1,7, 53%. На фоне проводимой терапии у 80% пациенток основной группы исчезли выделения из влагалища, остальные отметили уменьшение количества выделений. «Ключевые» клетки, выявленные у пациенток с бактериальным вагинозом, исчезли из мазков у всех больных основной группы, в контрольной – сохранялись у 1 пациентки, эффективность лечения в группах составила 100 и 82% соответственно. Динамика лабораторных показателей свидетельствовала о высокой эффективности комплексной терапии с включением препарата Галавит в основной группе по сравнению с контрольной. Контрольное УЗИ выявило, что у более 1/2 пациенток проводимая терапия в основной группе способствовала купированию симптомов воспаления в маточных трубах, это привело к регрессу патологических изменений в маточных трубах и сокращению сроков лечения. Так, продолжительность терапии в основной группе составила в среднем  $8 \pm 2,6$  дня против  $10 \pm 3,9$  дня в контрольной.

Осложнения ВЗОМТ на фоне проводимого лечения наблюдались у 6 (5%) и 9 (7,5%) больных основной и контрольной групп. Пациенткам обеих групп при нарастании клиники «острого живота» в течение 48–72 ч проведена лечебно-диагностическая лапароскопия с аспирацией патологического выпота, сальпинголизисом и овариолизисом, с последующей санацией и дренированием брюшной полости. При этом в основной группе в 1/2 случаев визуально во время лапароскопии определялись утолщенные, гиперемированные и отечные маточные трубы со свободными фимбриями, спайки были рыхлыми, легко разъединялись, что свидетельствовало об умеренно выраженном воспалительном процессе и влиянии лечения на очаг воспаления. В контрольной группе почти у 1/2 больных из ампулярного отдела маточных труб изливался гной, у остальных диагностирован выраженный спаечный процесс в маточных трубах – они были интимно спаяны с поверхностью яичника, телом матки и широкими маточными связками. У 1/2 пациенток основной группы наблюдалось скопление «свободной» жидкости в прямокишечно-маточном углублении. Всем пациенткам проведено пункционное дренирование жидкости через задний свод влагалища под контролем ультразвукового сканирования. При этом удалено от 15 до 30 мл гнойной, опалесцирующей жидкости. Промывание продолжалось водным раствором хлоргексидина до полной эвакуации гнойного содержимого. Бактериологическое исследование полученного содержимого выявило кишечную палочку. Положительная динамика по данным трансвагинального УЗИ в основной группе у пациенток определялась уже на

5–6-е сутки: на эхограммах придатков матки выявлены снижение отека и уменьшение диаметра в маточных трубах, улучшение картины наблюдалось более чем у 1/2 пациенток. В контрольной группе практически всем больным выполнена тубэктомия в связи с выраженными деструктивными изменениями в маточных трубах и спаечным процессом. Летальных исходов и других послеоперационных осложнений не было ни у одной пациентки в обеих исследуемых группах.

## Заключение

Таким образом, включение иммуномодулятора Галавит в комплексное лечение при ВЗОМТ позволяет восстановить нарушенный иммунологический дисбаланс, развивающийся в тканях при остром и хроническом воспалении. Назначение Галавита позволило повысить активность местного иммунитета и резистентность организма, улучшить общее состояние, способствуя более быстрому регрессу патологических изменений в тканях, что улучшило результаты лечения, уменьшило количество дней нетрудоспособности, снизило вероятность развития рецидивов и нарушений репродуктивной функции.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова и др. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.  
[Gynecology: national guidelines. Pod red. G.M.Savel'evoi, G.T.Sukhikh, V.N.Serova et al. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
2. Золотов И.С., Остроменский В.В. Терапия воспалительных заболеваний женских половых органов: возможности иммуномодуляторов. Гинекология. 2011; 13 (3): 55–9.  
[Zolotov I.S., Ostromenskii V.V. Terapiia vospalitel'nykh zabolovaniy zhenskikh polovyykh organov: vozmozhnosti immunomodulyatorov. Gynecology. 2011; 13 (3): 55–9 (in Russian).]
3. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. РМЖ. 2011; 19 (1): 46–50.  
[Serov V.N., Dubnitskaia L.V., Tiutunik V.L. Vospalitel'nye zabolovaniia organov malogo taza: diagnosticheskie kriterii i printsipy lecheniia. RMZh. 2011; 19 (1): 46–50 (in Russian).]
4. Зароченева Н.В., Аришакян А.К., Меньшикова Н.С. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (обзор литературы). Гинекология. 2013; 15 (4): 65–9.  
[Zaroheneva N.V., Arshakyan A.K., Men'hikova N.S. Pelvic inflammatory diseases in women (review). Gynecology. 2013; 15 (4): 65–9 (in Russian).]
5. Шуришалина А.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии. Гинекология. 2011; 13 (5): 23–6.  
[Shurshalina A.V. Pelvic inflammatory disease: current treatment management. Gynecology. 2011; 13 (5): 23–6 (in Russian).]
6. Кузнецова И.В., Рашидов Т.Н. Место иммуномодуляторов в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. Гинекология. 2016; 18 (5): 26–31.  
[Kuznetsova I.V., Rashidov T.N. Place of immunomodulators in the treatment of pelvic inflammatory diseases. Gynecology. 2016; 18 (5): 26–31 (in Russian).]
7. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Европейские клинические рекомендации. Под ред. С.В.Яковлева, С.В.Сидоренко, В.В.Пафальского, Т.В.Спичак. М.: Пре100 Принт, 2016.  
[Strategy and tactics for the rational use of antimicrobials in outpatient practice: European clinical guidelines. Pod red. S.V.Iakovleva, S.V.Sidorenko, V.V.Pafal'skogo, T.V.Spichak. Moscow: Pre100 Print, 2016 (in Russian).]
8. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Медикаментозная терапия в практике врача акушера-гинеколога. М.: Литтерра, 2011.

- [Pestrikova T.Iu., Iurasova E.A., Iurasov I.V. Drug therapy in the practice of an obstetrician-gynecologist. Moscow: Litterra, 2011 (in Russian).]
9. Аполихина И.А., Зиганшин А.М., Болотова Н.В. и др. Комплексная терапия энуреза у девочек-подростков. *Акуш. и гинекол.* 2017; 9: 121–6. DOI: 10.18565/aig.2017.9.121-6 [Apolikhina I.A., Ziganshin A.M., Bolotova N.V. et al. Kompleksnaia terapiia enureza u devochek-podrostkov. *Akush. i ginekol.* 2017; 9: 121–6. DOI: 10.18565/aig.2017.9.121-6]
  10. Кулавский В.А., Зиганшин А.М., Кулавский Е.В. Клинические аспекты профилактики спячного процесса при острых воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин. *Акуш. и гинекол.* 2019; 2: 14–20. DOI: 10.18565/aig.2019.2.14-20 [Kulavskii V.A., Ziganshin A.M., Kulavskii E.V. Klinicheskie aspekty profilaktiki spachnogo protsessa pri ostrykh vospalitel'nykh zabolevaniakh organov malogo taza u zhenshchin. *Akush. i ginekol.* 2019; 2: 14–20. DOI: 10.18565/aig.2019.2.14-20 (in Russian).]
  11. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания в гинекологии. М.: Литтерра, 2009. [Pestrikova T.Iu., Iurasov I.V., Iurasova E.A. Inflammatory diseases in gynecology. Moscow: Litterra, 2009 (in Russian).]
  12. Справочник по антимикробной терапии. Под ред. Р.С.Козлова, А.В.Дехнича. Вып. 2. Смоленск: МАКМАХ, 2010. [Handbook of antimicrobial therapy. Pod red. R.S.Kozlova, A.V.Dekhnicha. Вып. 2. Smolensk: МАКМАХ, 2010 (in Russian).]
  13. Соловьев А.М. Иммуноterapia в комплексном лечении рецидивирующих бактериальных инфекций урогенитального тракта. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (6): 43–52. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.6.43-52 [Solovev A.M. Immunotherapy in combination treatment of bacterial genitourinary tract infections. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (6): 43–52. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.6.43-52 [in Russian].]
  14. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. Под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology. 4-e izd. Pod red. V.N.Serova, G.T.Sukhikh. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian).]
  15. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.12.2012 №1502н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при воспалительных заболеваниях половых органов». М., 2012. [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 24.12.2012 №1502n "Ob utverzhdenii standarta pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi pri vospalitel'nykh zabolevaniakh polovykh organov". Moscow, 2012 (in Russian).]
  16. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.11.2012 №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». М., 2012. [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia RF ot 01.11.2012 №572n "Ob utverzhdenii Poriadka okazaniia meditsinskoi pomoshchi po profiliiu "akusherstvo i ginekologiya" (za isklucheniem ispol'zovaniia vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii)". Moscow, 2012 (in Russian).]
  17. Российская Ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Письмо вице-президента РААКИ проф. Н.И.Ильиной. Официальный сайт: <http://raaci.ru/> [Rossiiskaia Assotsiatsiia allergologov i klinicheskikh immunologov (RAAKI). Pis'mo vitse-prezidenta RAAKI prof. N.I.I'inoi. Ofitsial'nyi sait: <http://raaci.ru/> (in Russian).]
  18. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Редакция 20.01.2019. <https://grls.rosminzdrav.ru/> [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv Minzdrava Rossii. Redaktsiia 20.01.2019. <https://grls.rosminzdrav.ru/> (in Russian).]
  19. Инструкция по медицинскому применению препарата Галавит. Реестр лекарственных средств. 2018. <https://www.rlsnet.ru/> [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Galavit. Reestr lekarstvennykh sredstv. 2018. <https://www.rlsnet.ru/> (in Russian).]
  20. Суханов А.А., Карахалис Л.Ю., Кукарская И.И. и др. Многокомпонентная терапия больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Акуш. и гинекол.* 2018; 12: 125–30. DOI: 10.18565/aig.2018.12.125-130 [Sukhanov A.A., Karakhalis L.Iu., Kukarskaia I.I. et al. Mnogokomponentnaia terapiia bol'nykh s vospalitel'nyimi zabolevaniiami organov malogo taza. *Akush. i ginekol.* 2018; 12: 125–30. DOI: 10.18565/aig.2018.12.125-130 (in Russian).]
  21. Уракова Н.А., Ипатов Т.В. Иммуноterapia как способ повышения эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018; 1 (2): 120–3. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-120-123 [Urakova N.A., Ipatova T.V. Immunoterapiia kak sposob povysheniia effektivnosti kompleksnogo lecheniia vospalitel'nykh zabolevaniia organov malogo taza. *RMZh. Mat' i ditta.* 2018; 1 (2): 120–3. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-120-123 (in Russian).]
  22. Островский В.К., Мащенко А.В., Янголенко Д.В. и др. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях. *Клин. лаб. диагностика.* 2006; 6: 50–4. [Ostrovskii V.K., Mashchenko A.V., Iangolenko D.V. et al. Pokazateli krovi i leukotsitarnogo indeksa intoksikatsii v otsenke tiazhesti i opredelenii prognoza pri vospalitel'nykh, gnoinykh i gnoino-destruktivnykh zabolevaniakh. *Klin. lab. diagnostika.* 2006; 6: 50–4. (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Зиганшин Айдар Миндиярович** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: zigaidar@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

**Мудров Виктор Андреевич** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ЧГМУ. E-mail: mudrov\_viktor@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

**Aydar M. Ziganshin** – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: zigaidar@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

**Viktor A. Mudrov** – Cand. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy. E-mail: mudrov\_viktor@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2019

# Особенности течения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с персистирующей папилломавирусной инфекцией

Т.В. Клинышкова<sup>✉1</sup>, М.С. Буйан<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

<sup>2</sup>БУЗ Омской области «Женская консультация родильного дома №4», Омск, Россия

✉klin\_tatyana@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Оценка клинико-лабораторных особенностей течения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) при персистирующей папилломавирусной инфекции и разработка прогностических критериев персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ).

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включены 63 пациентки с CIN, ассоциированной с ВПЧ. Оценка персистенции ВПЧ основана на выявлении ВПЧ при ретестировании через 12 мес. В зависимости от результатов ретестирования выделено 2 группы: 1А (основная, n=26), включающая пациенток с CIN и персистенцией ВПЧ после лечения, средний возраст – 33,69±1,92 года; 1Б (сравнения, n=37) – пациентки с CIN без персистенции ВПЧ после лечения, средний возраст – 34,43±2,09 года.

**Результаты.** По результатам первого генотипирования ВПЧ (до лечения) среди пациенток 1А группы отмечалось преобладание 2 и более типов ВПЧ высокого риска – ВР (34,6% случаев против 16,2% случаев среди больных 1Б группы;  $p<0,05$ ). В обеих группах доминировал ВПЧ 16-го типа ( $p>0,05$ ). По результатам второго генотипирования (через 12 мес после комплексного лечения) отмечалось 3,5-кратное преобладание пациенток с моноинфекцией против коинфекции ВПЧ ВР в 1А группе ( $p<0,05$ ). Среди женщин с ВПЧ-ассоциированной CIN рецидив заболевания и отсутствие регресса CIN I отмечены в 9,52% случаев, исключительно в 1А группе ( $p<0,01$ ). По результатам оценки клинико-лабораторных данных участниц исследования разработана модель оценки риска формирования персистенции ВПЧ ВР.

**Заключение.** У пациенток с CIN, ассоциированной с коинфекцией ВПЧ ВР, при клинически значимой вирусной нагрузке и сопутствующей генитальной инфекции повышен риск персистирующего течения папилломавирусной инфекции, что, в свою очередь, повышает риск рецидивирования CIN.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, генотипирование, CIN, персистенция, рецидив, прогнозирование.

**Для цитирования:** Клинышкова Т.В., Буйан М.С. Особенности течения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с персистирующей папилломавирусной инфекцией. Гинекология. 2019; 21 (3): 35–39. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190519

Original Article

## The specific features of cervical intraepithelial neoplasia associated with persistent HPV infection

Tatyana V. Klinyshkova<sup>✉1</sup>, Mariia S. Buyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

<sup>2</sup>Women's Consultation of the Maternity Hospital №4, Omsk, Russia

✉klin\_tatyana@mail.ru

## Abstract

**Aim.** Of the study was to assess the clinical and laboratory features of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with persistent human papillomavirus infection and the development of prognostic criteria for persistence of HPV.

**Materials and methods.** The prospective study included 63 patients with HPV-associated CIN. Assessment of persistence of HPV was based on detection of HPV when retesting 12 months. Depending on the results of retesting there were 2 groups: group 1A (main group, n=26), including patients with CIN and HPV persistence after treatment, mean age – 33.69±1.92 years; group 1B (comparison, n=37) – patients with CIN without HPV persistence after treatment, mean age – 34.43±2.09 years.

**Results.** According to the results of the first HPV genotyping (before treatment) among patients of group 1A there was a predominance of two or more HPV types (34.6% vs 16.2% of patients of group 1B;  $p<0.05$ ). Both groups were dominated by HPV type 16 ( $p>0.05$ ). According to the results of the second genotyping (12 months after complex treatment) there was a 3.5-fold prevalence of patients with mono-infection against HPV co-infection in group 1A ( $p<0.05$ ). Among patients with HPV-associated CIN, relapse and no regression of CIN I were observed in 9.52% of cases, exclusively in group 1A ( $p<0.01$ ). Based on the results of the evaluation of clinical and laboratory data of the study participants, a model for assessing the risk of HPV persistence formation was developed.

**Conclusion.** In patients with CIN associated with HPV co-infection with clinically significant viral load and concomitant genital infection, the risk of persistent papillomavirus infection is increased, which in turn increases the risk of recurrence of CIN.

**Key words:** HPV, genotyping, cervical intraepithelial neoplasia, persistence, recurrence, prediction.

**For citation:** Klinyshkova T.V., Buyan M.S. The specific features of cervical intraepithelial neoplasia associated with persistent HPV infection. Gynecology. 2019; 21 (3): 35–39. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190519

## Актуальность

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рак шейки матки (РШМ) находится на 4-м месте среди всех видов рака у женщин в мире после рака молочной железы, колоректального рака и рака легких. Высокая распространенность предрака и РШМ свидетельствует об актуальности данной проблемы как в мире, так и в России [1, 2]. Заболеваемость РШМ в Российской Федерации составила 22,3 на 100 тыс. женщин в 2017 г. РШМ по заболеваемости переместился на 2-е место после рака тела матки (33,1) в РФ. При этом происходит «омоложение» РШМ – средний возраст женщин, заболевших РШМ, достигает

52,1 года, занимая 1-е место среди всех локализаций раков у женщин [2, 3].

По данным ВОЗ, в мире ВПЧ-инфекция (ВПЧ – вирус папилломы человека) у женщин лидирует по распространенности среди причин раков, ассоциированных с инфекцией, после *Helicobacter pylori*, *Hepatitis C virus*, *Hepatitis B virus* и др. [1]. Совершенствование лечебно-диагностических подходов при цервикальной патологии на фоне инфекции, вызванной ВПЧ – этиологического фактора цервикального рака, является приоритетным вопросом современной гинекологии [4–6]. В то же время персистенция ВПЧ при латентной форме цервикальной инфекции и цервикаль-

ной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) не является равнозначной в прогностическом плане. Известна роль персистирующей формы цервикальной папилломавирусной инфекции (ПВИ) в течении предрака шейки матки в направлении канцерогенеза. Не менее актуально изучение течения предрака после лечения в условиях сохраняющейся ВПЧ-инфекции. Риски персистенции ВПЧ представляют большой интерес [7–9], поскольку курсы противовирусной терапии и/или деструктивного лечения могут проявлять недостаточную эффективность в ряде случаев [4, 10–12], что может быть связано с наличием персистирующей формы инфекции. Вышесказанное послужило основой для данного исследования.

**Цель** – оценка клинико-лабораторных особенностей течения CIN при персистирующей ПВИ и разработка прогностических критериев персистенции ВПЧ.

## Материалы и методы

В проспективное исследование включены 63 пациентки с CIN, ассоциированной с ВПЧ. Оценка персистенции ВПЧ основана на выявлении ВПЧ при ретестировании через 12 мес. В зависимости от результатов ретестирования пациентки были разделены на 2 группы: 1А (основная), включала женщин с CIN после лечения на фоне персистенции ВПЧ (n=26); 1Б (сравнения) – пациентки с CIN без персистенции ВПЧ после лечения (n=37).

Критерии включения: гистологически верифицированная CIN, позитивный цервикальный тест на ВПЧ высокого риска (ВР), тестирование на вирусную нагрузку, контроль качества материала более  $10^4$  копий в образце, информированное согласие пациентки.

Критерии исключения: латентная и субклиническая форма ПВИ, беременность и лактация, отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в 1А группу (основную): пациентки после лечения, позитивный ВПЧ-тест с типированием на 14 типов через 12 мес, ретестирование на вирусную нагрузку ВПЧ; в 1Б группу (сравнения): пациентки после лечения, отрицательный ВПЧ-тест через 12 мес, ретестирование на вирусную нагрузку ВПЧ.

Комплексная диагностика включала жидкостную цитологию с заключением по системе Bethesda, 2001; кольпоскопическое исследование; гистологическое исследование цервикальных образцов при выявлении аномальных кольпоскопических картин, ВПЧ-скрининг для дифференцированного выявления ДНК ВПЧ 14 типов (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-й) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (тест-система РеалБест ДНК ВПЧ ВКР-генотип, Россия) с детекцией вирусной нагрузки; выявление ДНК микоплазм, ДНК хламидий. Статистический анализ данных проводился с применением пакета Statistica-6, возможностей MS Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05. При этом значения  $p$  могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий:  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ . Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро–Уилка, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью F-критерия Фишера. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения информационной статистики Кульбака (2I-статистика). Полученное фактическое значение 2I сравнивали с табличным значением  $\chi^2$  при соответствующем числе степеней свободы. Для оценки различий в долях двух выборок использован метод вычисления значимости различий долей (метод углового преобразования Фишера).

Для прогнозирования персистенции ВПЧ применялась формула Байеса, определяющая отношение правдоподобия (вернее, отношение двух правдоподобий): эта величина характеризует выраженность и специфичность симптома для определенного заболевания, другими словами – его информативность при этом заболевании. Признак, значимый при показателе больше единицы. Алгоритм прогнозирования является методом диагностики,

поэтому для него рассчитаны определенные операционные характеристики. При этом применялся ROC-анализ. Его результаты позволили определить чувствительность и специфичность, а также расчетный пороговый уровень принятия решения, площадь под ROC-кривой (AUC), качество модели.

В двух группах пациентки с CIN II и CIN III подвергались комбинированному лечению: медикаментозная терапия инозином пранобексом (Изопринозин) из расчета 50 мг/кг массы тела в течение 10 дней по 3 курса с перерывом 14 дней и хирургическое лечение (эксцизия или конизация) [10]. При CIN I тактика комбинированной терапии (медикаментозная терапия в сочетании с деструкцией или эксцизией) применялась в зависимости от возраста (старше 35 лет), невозможности регулярного наблюдения, кольпоскопической картины (неудовлетворительная, зона трансформации III, большая площадь поражения и смешанные аномальные картины), в остальных случаях – медикаментозная терапия.

## Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток 1А группы составлял  $33,69 \pm 1,92$  года, медиана и интерквартильный размах – 32,0 (26,25–39,00) года. Средний возраст пациенток 1Б группы –  $34,43 \pm 2,09$ , медиана и интерквартильный размах – 31,0 (26,0–35,0) года. В 1А группе наблюдались пациентки с CIN I (n=16), CIN II (n=5), CIN III (n=5). В 1Б группе – CIN I (n=10), CIN II (n=10), CIN III (n=17). Пациенток с CIN I в 1А группе было в 2,3 раза больше, чем в 1Б группе ( $p < 0,01$ ), различия частоты CIN II и CIN III в 2 группах не являлись статистически значимыми.

При сравнительном анализе цитологических признаков частота LSIL (26,9% в 1А группе и 18,9% в 1Б группе), HSIL (34,6% в 1А группе и 48,6% в 1Б группе) по данным жидкостной цитологии в 1А группе не превышала значений в сравниваемой группе ( $2I=3,13$ ;  $p > 0,05$ ). Аналогично по NILM с реактивными изменениями клеток, связанными с воспалением, и ASC-US ( $p > 0,05$ ). Аномальные кольпоскопические признаки (1 и 2-й степени) присутствовали в 97,3 и 100% в 1А и 1Б группах соответственно. Сочетание аномальных кольпоскопических картин у пациенток 1А группы встречалось в 23,1% случаев и в 32,4% случаев у женщин из группы 1Б ( $p > 0,05$ ). Полученные данные позволяют констатировать отсутствие специфических изменений по данным кольпоскопии и цитологического исследования в 2 группах.

Проведен сравнительный анализ исходного ВПЧ-статуса (до лечения) среди пациенток с CIN (с учетом критериев включения): на фоне персистенции ВПЧ, установленной при ретестировании через 12 мес (1А группа) и без ВПЧ-инфекции (1Б группа). При сравнительном анализе частоты встречаемости типов ВПЧ у пациенток 2 групп статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Установлено доминирование ВПЧ 16 (39,5 и 39,1%), другим часто встречающимся был ВПЧ 31-го типа (15,8 и 15,2% в 2 группах соответственно); табл. 1. При анализе сочетаний типов ВПЧ в 2 группах обнаружено, что наиболее часто присутствовал ВПЧ 16-го типа (40,0% случаев) и ВПЧ 31-го типа (46,6% случаев). В 1Б группе статистически значимо чаще встречалось сочетание ВПЧ 16+ВПЧ 33 ( $p < 0,01$ ).

В то же время количество типов ВПЧ ВР на одну пациентку и уровень вирусной нагрузки в группах имели различия. Так, для 1А группы характерно: исходное число типов ВПЧ в количестве 2 и более (34,6% против 16,2% в 1Б группе) отмечено в 2,1 раза чаще; преобладание больших с вирусной нагрузкой выше порога клинической значимости ( $3-5 \lg$  на 100 тыс. клеток; 52,6%) в сравнении с 1Б группой (31,1%;  $p < 0,05$ ). При обследовании на инфекцию, передаваемую половым путем, и условно-патогенную микрофлору отмечалось наличие *Chlamydia trachomatis* исключительно среди пациенток 1А группы (4 случая;  $p < 0,01$ ). По данным Н. Vriend и соавт. (2015 г.), присутствие *C. trachomatis* повышает риск инфицирования ВПЧ ВР, способствуя персистенции некоторых из них [13].

Таблица 1. Результаты цервикального ВПЧ-типирования пациенток с CIN до лечения  
Table 1. Results of cervical HPV typing of patients with CIN before treatment

Типы ВПЧ	1А группа (n=26, 38 случаев)		1Б группа (n=37, 46 случаев)		Статистическая значимость различий	
	абс.	%	абс.	%	p	φ
6-й	0	0	1	2,2	>0,05	1,350
11-й	0	0	0	0	>0,05	0
16-й	15	39,5	18	39,1	>0,05	0,032
18-й	1	2,6	0	0	>0,05	1,487
31-й	6	15,8	7	15,2	>0,05	0,072
33-й	3	7,9	4	8,7	>0,05	1,133
35-й	2	5,3	2	4,3	>0,05	0,195
39-й	2	5,3	2	4,3	>0,05	0,195
45-й	0	0	0	0	>0,05	0
51-й	2	5,3	2	5,3	>0,05	0,195
52-й	0	0	1	2,2	>0,05	1,350
56-й	3	7,9	2	4,3	>0,05	0,682
58-й	2	5,3	6	13,0	>0,05	1,259
59-й	2	5,3	1	2,2	>0,05	0,762

Таблица 2. Количественная характеристика типов ВПЧ ВР у пациенток с CIN при персистенции ВПЧ (до и после лечения)  
Table 2. Quantitative characterization of HPV types of high risk in patients with CIN with persistence of HPV (before and after treatment)

Количество типов ВПЧ	1А группа до лечения (n=26, 38 случаев)	1А группа через 12 мес (n=26, 31 случай)	Статистическая значимость различий	
	абс.	абс.	φ	p
1	17	20	1,653	<0,05
≥2	9	6	0,436	>0,05

Динамика изменений данных второго генотипирования, выполненного через 12 мес после лечения, заключалась в изменении соотношения моно- и коинфекции ВПЧ в 1А группе. Если исходно отмечалось преобладание одного типа ВПЧ над множественной инфекцией в 1,8 раза, то после лечения пациенток с одним типом ВПЧ стало больше в 3,3 раза ( $p < 0,05$ ); табл. 2.

При сравнении типового разнообразия ВПЧ в начале исследования и через 12 мес отмечена различная способность типов ВПЧ к персистенции. Так, ВПЧ 52-го типа элиминировал в 100% случаев, ВПЧ 58-го и ВПЧ 33-го типа – у 85% женщин, далее в порядке убывания: ВПЧ 31-го, ВПЧ 39-го типа – в 70% случаев, ВПЧ 56-го типа – в 60%, ВПЧ 16-го, ВПЧ 35-го, ВПЧ 51-го типов – в 50%, ВПЧ 59-го типа – в 33% случаев. Самую высокую степень персистенции показал ВПЧ 18-го типа (100%). Следует отметить, что у пациенток 1А группы через 12 мес наблюдалось изменение вирусного состава по результатам ретестирования. Помимо изменения количественного состава ВПЧ у ряда пациенток изменился типовой состав. Самыми стойкими типами ВПЧ у пациенток данной группы оказались ВПЧ 16-го, ВПЧ 18-го, ВПЧ 35-го, ВПЧ 51-го, ВПЧ 59-го типов. У некоторых пациенток 1А группы отмечалось изменение типа ВПЧ в динамике, что сложно объяснить. Вероятно, это может быть связано с реинфицированием или другими причинами. Так, у одной из пациенток до начала исследования определялся ВПЧ 56-го типа, через 12 мес выявился ВПЧ 33-го типа, у 2-й женщины ВПЧ 16-го типа изменился на ВПЧ 59-го и ВПЧ 35-го типа, у 3-й – ВПЧ 31-го на ВПЧ 59-го типа, у 4-й – ВПЧ 31-го типа изменился на ВПЧ 18-го.

Вирусная нагрузка ВПЧ ниже порога клинической значимости (менее 3 lg на 100 тыс. клеток) до лечения определялась в 23,7%, после лечения – в 16,1% случаев. Вирусная нагрузка в значении 3–5 lg имела тенденцию к снижению после лечения ( $p = 0,084$ ).

По данным ВОЗ, Международного центра по изучению ВПЧ, Л.И. Короленковой (2017 г.), рецидивирование после хирургического лечения наблюдается у 3–14% пациенток, в том числе вследствие персистенции ПВИ [14]. На следующем этапе исследования проводилась оценка рецидивирования CIN после лечения. В целом наличие верифицированной CIN после лечения отмечено у 6 пациенток (у 3 с CIN I, 2 – CIN II, 1 – CIN III), что составило 9,52%. Рецидивирование CIN зафиксировано в 1А группе, тогда как в 1Б группе рецидивов не было ( $f = 3,92$ ;  $p < 0,01$ ). Все пациентки с рецидивирующим течением CIN были старше 26 лет, с CIN II–III – старше 36 лет. Период наблюдения пациенток с CIN I составил 12 мес, с CIN II–III – от 24 до 36 мес после лечения. Исходно до лечения у 4 пациенток выявлен ВПЧ 16-го типа и в 2 случаях – через 12 мес. Вирусная нагрузка во всех случаях была выше порога клинической значимости как до лечения, так и после. Рецидив возник у пациенток с коинфекцией ВПЧ до лечения в 4 случаях. Среди них обнаружены следующие сочетания: ВПЧ 31+ВПЧ 33; ВПЧ 16+ВПЧ 33; ВПЧ 16+ВПЧ 31+ВПЧ 39; ВПЧ 16+ВПЧ 33+ВПЧ 59, изменения в типовом составе ВПЧ через 12 мес – ВПЧ 33; ВПЧ 16+ВПЧ 33+ВПЧ 39; ВПЧ 31+ВПЧ 39 и ВПЧ 31+ВПЧ 59 соответственно. Итак, пациентки с рецидивирующей CIN на фоне персистенции ВПЧ были старше 26 лет, преимущественно с множественной ВПЧ-инфекцией и вирусной нагрузкой выше порога клинической значимости.

Для определения вероятности развития персистенции ВПЧ при индивидуальном сочетании факторов риска применялась теорема Байеса, согласно которой если вероятность определенного симптома больше 1, то данный симптом встречается чаще, чем в 50% случаев. По результатам нашего исследования в шкалу прогнозирования персистенции ВПЧ включены 20 факторов риска. Наиболее значимыми (вероятность больше 1) факторами персистенции ВПЧ при CIN явилось наличие: *C. trachomatis*, 2 и более



типов ВПЧ, 3 и более родов, вирусной нагрузки выше порога клинической значимости (3–5 lg), цитологических признаков LSIL, 3 и более половых партнеров, ВПЧ 31-го и ВПЧ 16-го типов, а также пациентки с возрастом начала половой жизни меньше 18 лет, возраст пациенток старше 34 лет, интервал между менархе и половым дебютом меньше 6 лет, отсутствие контрацепции.

По результатам оценки клинико-анамнестических данных участниц исследования рассчитаны условные вероятности обнаружения факторов при наличии/отсутствии персистенции ВПЧ. Установленные величины информативности и шансы использованы для расчета вероятности развития персистенции ВПЧ при определенном сочетании факторов (симптомов, признаков). Поскольку алгоритм прогнозирования является по своей сути методом диагностики, то для него были рассчитаны операционные характеристики диагностического теста с применением ROC-анализа: чувствительность теста составила 80,8% (доверительный интервал – ДИ 70,8–90,7), специфичность – 73,0% (ДИ 61,8–84,2); диагностическая эффективность – 76,2% (ДИ 65,5–86,9); прогностическая ценность положительного результата – 67,7% (56,0–79,5), прогностическая ценность отрицательного результата – 84,4% (75,2–93,5). Результаты ROC-анализа позволили определить помимо оптимальных операционных характеристик предлагаемого теста расчетный пороговый уровень принятия решения – 18%. В случае превышения порога рисков значения формировалась группа риска пациенток по персистенции ВПЧ. Также определена площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,77, которая определила качество модели как хорошее (см. рисунок).

Это легло в основу разработанной программы для ЭВМ «Оценка факторов риска персистирующей папилломавирусной инфекции у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией» (регистрация №2018617537 от 26.06.2018). Таким образом, представленная модель может быть внедрена в деятельность практического здравоохранения в виде компьютерной программы для прогнозирования персистенции ВПЧ у пациенток с CIN. Эта модель построена с учетом данных пациенток, включенных в исследование, и может быть усовершенствована при расширении объема выборки и доказательной базы персистенции ВПЧ.

Учитывая риск рецидивирования CIN после лечения, достигающего 3–14% по данным литературы и 9,52% – по нашим данным, кестирование должно выполняться в обязательном порядке после лечения. В соответствии с клиническими рекомендациями среди показаний к ВПЧ-тесту – оценка эффективности лечения и мониторинга больных после лечения, оценка эффективности эксцизионного лечения при HSIL, CIN II/III [14]. Показано динамическое

наблюдение в течение года, включая котест. Оценка эффективности лечения HSIL проводится через 6 и 12 мес после деструкции/эксцизии на основании цитологического исследования, ВПЧ-теста и кольпоскопии. Два последовательных отрицательных результата указывают на отсутствие поражения.

## Заключение

У пациенток с CIN, ассоциированной с коинфекцией ВПЧ ВР, при клинически значимой вирусной нагрузке и сопутствующей генитальной инфекции повышен риск персистирующего течения ПВИ, что, в свою очередь, повышает риск рецидивирования при CIN II+ и отсутствия регресса при CIN I в отличие от пациенток с CIN без персистенции ВПЧ ВР. Риск рецидивирования CIN при отсутствии элиминации ВПЧ ВР обосновывает необходимость диагностики персистирующей формы ВПЧ-инфекции после лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. The International Agency for Research on Cancer <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A.Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian).]
3. Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Буян М.С. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Омской области. *Акуш. и гинекол.* 2018 (2): 102–5. [Klinyshkova T.V., Turchaninov D.V., Buyan M.S. Epidemiologicheskie aspekty raka sheiki matki v Omskoi oblasti. *Akush. i ginekol.* 2018 (2): 102–5 (in Russian).]
4. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. Локальная цитокиотерапия в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. *Гинекология.* 2019; 21 (1): 28–32. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190284 [Abakarova P.R., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Donnikov A.E. Local cytokine therapy in a comprehensive treatment of HPV-associated cervical diseases. *Gynecology.* 2019; 21 (1): 28–32. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190284 (in Russian).]
5. Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б. Взаимосвязь кольпоскопических индексов с экспрессией p16, Ki-67, E7 у больных с CIN. *Акуш. и гинекол.* 2013; 3: 80–84. [Klinyshkova T.V., Samosudova I.B. Vzaïmosviaz' kol'poskopicheskikh indeksov s ekspressiei r16, Ki-67, E7 u bol'nykh s CIN. *Akush. i ginekol.* 2013; 3: 80–84 (in Russian).]
6. Mariani L, Sandri MT, Preti M et al. HPV-Testing in Follow-up of Patients Treated for CIN2+ Lesions. *J Cancer* 2016; 7 (1): 107–14.
7. Pirtea L, Grigoraş D, Matusz P et al. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study. *BMC Surg* 2016; 16 (1): 70.
8. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer* 2016; 138 (10): 2428–38.
9. De Vivar AD, Dawlett M, Wang JP et al. Clinical performance of hybrid capture 2 human papillomavirus testing for recurrent high-grade cervical/vaginal intraepithelial neoplasm in patients with an ASC-US Papanicolaou test result during long-term posttherapy follow-up monitoring. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (2): 219–24.
10. Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б., Турчанинов Д.В. Результаты лечения больных с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями высокой степени тяжести. *Гинекология.* 2012; 4 (14): 23–6.

- [Klinyshkova T.V., Samosudova I.B., Turchaninov D.V. Rezul'taty lecheniia bol'nykh s VPCh-assotsirovannymi tservikal'nymi intraepitelial'nymi neoplaziiami vysokoi stepeni tiazhesti. *Gynecology*. 2012; 4 (14): 23–6 (in Russian).]
11. Chang Y, Duan Y. Analysis of factors associated with recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014; 94 (47): 3751–4.
12. Rodriguez-Manfredi A, Alonso I, del Pino M et al. Predictors of absence of cervical intraepithelial neoplasia in the conization specimen. *Gynecol Oncol* 2013; 128 (2): 271–6.
13. Vriend HJ, Bogaards JA, van Bergen JE et al. Incidence and persistence of carcinogenic genital human papillomavirus infections in young women with or without Chlamydia trachomatis co-infection. *Cancer Med* 2015; 4 (10): 1589–98.
14. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации. М., 2017. [Benign and precancerous diseases of the cervix from the perspective of cancer prevention. *Clinical recommendations*. Moscow, 2017 (in Russian).]

---

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Клинышкова Татьяна Владимировна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: klin\_tatyana@mail.ru

**Буян Мария Сергеевна** – канд. мед. наук, зав. БУЗ ОО «Женская консультация РД №4». E-mail: mam\_agata@mail.ru

**Tatyana V. Klinyshkova** – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: klin\_tatyana@mail.ru

**Mariia S. Buyan** – Cand. Sci. (Med.), Women's Consultation of the Maternity Hospital №4. E-mail: mam\_agata@mail.ru

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2019

# Менопаузальная гормональная терапия – эффективный инструмент в руках гинеколога

Для цитирования: Менопаузальная гормональная терапия – эффективный инструмент в руках гинеколога. Гинекология. 2019; 21 (3): 40–45. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190537

Conference Proceedings

## Menopause hormone therapy is an effective tool in the hands of a gynecologist

For citation: Menopause hormone therapy is an effective tool in the hands of a gynecologist. Gynecology. 2019; 21 (3): 40–45. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190537

В 2019 г. на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России врачи разных специальностей (гинекологи, эндокринологи, урологи, кардиологи, геронтологи и др.) собрались на I Национальном междисциплинарном конгрессе по проблемам менопаузы, организованном Российской ассоциацией по менопаузе, Международной ассоциацией акушеров-гинекологов и эндокринологов и Российской ассоциацией эндокринологов.

Темы, затронутые на мероприятии, весьма многообразны: физиология и патология климактерия, его неврологические и психологические проблемы, последние международные и клинические рекомендации по проблеме менопаузы, индивидуализация лечения, гинекологические заболевания в менопаузе. Большое внимание специалисты уделили проблемам подбора менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с учетом эффективности и безопасности.

В частности, значению МГТ в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений в постменопаузе было посвящено сообщение доктора медицинских наук, профессора **Наталии Михайловны Подзолковой** – заведующей кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. По данным Всемирной организации здравоохранения, Россия относится к странам с наиболее высоким уровнем смертности от заболеваний сердца, инсульта, высокого артериального давления – АД (на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин в возрасте от 35 до 74 лет). В статистику преждевременной смертности свой серьезный вклад вносят различные факторы риска (ФР): артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, курение, недостаток в рационе овощей и фруктов, избыточная масса тела, злоупотребление алкоголем, гиподинамия. Проблема ССЗ имеет гендерный оттенок – в частности, традиционно считалось, что чаще ими страдают именно мужчины, однако последние данные говорят об обратном: в определенном возрасте (пик приходится на 50–59 лет) смертность от инфаркта миокарда выше именно среди женщин. Данный возраст является окном терапевтических возможностей МГТ, когда она имеет максимальный положительный эффект, позволяющий снизить общую смертность на 30%.

Закономерно в период угасания функции яичников начинаются те метаболические нарушения, которые сопровождают женщину на протяжении длительного времени. В основном это касается гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, повышения АД и массы тела. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их ФР в регионах Российской Федерации) показало, что больше 1/3 женщин в возрасте 45–54 лет и около 1/2 – 55–64 лет страдают от избыточной массы тела. Гендерный аспект этой проблемы весьма однозначен: у женщин ожирение встречается чаще. К другим факторам нарушений углеводного обмена относят малоподвижный образ жизни, преобладание в рационе рафинированных углеводов и жиров, избыточную массу тела при рождении и пр.

Если учитывать тот факт, что ожирение связано с другими нарушениями метаболизма, первым и самым важным

из них становится нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия с последующим развитием сахарного диабета (СД) 2-го типа (ФР развития инсульта), относительный риск возникновения которого у женщин значительно выше, чем у мужчин. Обоснована взаимосвязь между соматической и гинекологической патологией – в частности между АГ, СД, ожирением и раком эндометрия.

В последнее время появляются новые данные о благоприятном влиянии МГТ на метаболизм у женщин с симптомами климактерия. По данным исследований Women's Health Initiative (WHI) и Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), прием МГТ позволяет снизить количество эпизодов СД 2-го типа на 21%, в связи с чем в 2018 г. внесены изменения в рекомендации по менопаузе и лечению СД. Некоторые пункты звучат следующим образом: своевременно начатая МГТ может отложить развитие СД; предпочтительно назначать пероральную МГТ (исключая ситуации с наличием абсолютных противопоказаний – в частности использование трансдермальных форм препаратов при наличии заболеваний печени). Из доступных и исследованных гестагенов в составе пероральной МГТ у женщин с нарушением толерантности к глюкозе и СД 2-го типа предпочтительны прогестерон и дидрогестерон. Последний, входя в состав препарата Фемостон®, позволяет реализовать все те возможности, которые имеют отношение к нормализации углеводного обмена.

Инсулинорезистентность лежит в основе каскада событий, приводящих к дисфункции эндотелия, атеросклеротическим изменениям и тромбозам (рис. 1). Гиперинсулинемия, активирующая симпатoadренальную систему и способствующая дисфункции эндотелия, приводит к вазоконстрикции, повышению реабсорбции натрия. Полиметаболические нарушения способствуют развитию АГ. В период менопаузального перехода и в раннюю постменопаузу важно не только констатировать факт повышения АД, но и определить его суточный ритм для рационального назначения МГТ. По данным исследования ЭССЕ-РФ, лишь 51% обследованных с АГ получают адекватное лечение, при этом контролируют показатели АД лишь 23% таких пациентов. В связи с этим задачей как кардиолога, так и гинеколога становится снижение кардиологических рисков благодаря рациональному назначению МГТ. Использование комбинированных препаратов (в частности, 17β-эстрадиола и дидрогестерона в течение 6 мес в циклическом режиме) позволяет снизить систолическое АД и как следствие – риск ишемического инсульта.

Кроме того, в перименопаузе отмечается «невостребованность» холестерина в качестве гормонального субстрата, что приводит к значительным повышениям его концентрации в сыворотке крови (у 74,5% женщин в возрасте 55–64 лет). Разрешить эту ситуацию позволяют входящие в состав пероральной МГТ эстрогены, регулирующие липидный обмен. Особенно важно учитывать их влияние на концентрацию липопротеинов и триглицеридов крови. Оральные эстрогены оказывают более выраженное влияние на липидный спектр крови: при первичном прохождении через печень кривая концентрации гормонов в 4–5 раз выше, чем при парентеральном пути введения. Эстрогены

Рис. 1. Патофизиологические аспекты тромбообразования и атеросклеротических изменений у больных СД [1].  
Fig. 1. Pathophysiological aspects of thrombus formation and atherosclerotic changes in patients with diabetes [1].



Рис. 2. Патогенез менопаузального остеопороза.  
Fig. 2. Pathogenesis of menopausal osteoporosis.



несколько снижают концентрацию общего холестерина, повышают концентрацию липопротеинов высокой плотности, снижают уровень липопротеинов низкой плотности и липопротеина (а), влияющего на степень вязкости крови и являющегося независимым фактором заболеваний сердечно-сосудистой системы. В этом состоит благоприятное действие менопаузальной терапии эстрогенами на здоровье женщин в постменопаузе: так, в исследованиях показано значительное повышение уровня липопротеинов высокой плотности и улучшение показателей липопротеина (а) при приеме комбинации 17β-эстрадиола и дидрогестерона.

Таким образом, женщины и мужчины старше 55 лет переходят в зону высокого риска развития сердечно-сосудистых событий. Менопауза находится в неразрывной связи с ожирением, АГ и СД, поскольку запускает негативные метаболические и сердечно-сосудистые изменения. Терапевтическое воздействие на менопаузальные факторы может не только существенно улучшить качество жизни, но и снизить риск развития ишемической болезни сердца и СД. Так,

в последнем Кокрейновском анализе, других метаанализах и результатах исследований WHI в популяции женщин, начинающих МГТ в возрасте до 60 лет и/или в течение 10 лет после наступления менопаузы, показано стабильное снижение общей смертности (пациенткам в возрасте старше 60 лет назначать МГТ с единственной целью первичной профилактики ишемической болезни сердца не рекомендуется). МГТ должна быть индивидуализирована и адаптирована в зависимости от симптомов и необходимости профилактики, а также персонального и семейного анамнеза, результатов соответствующих исследований, предпочтений и ожиданий женщины.

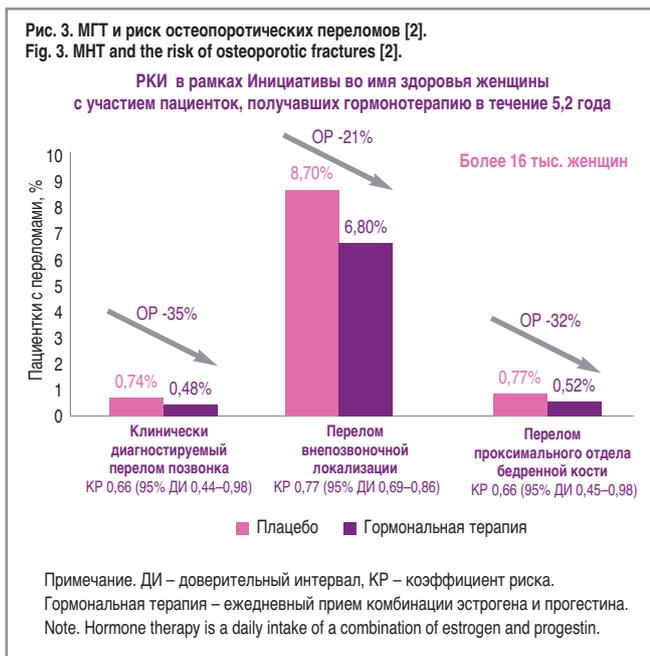
Проблемы остеопоротических изменений в менопаузе затронула **Ирина Всеволодовна Кузнецова** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями, нетравматическими переломами позвоночника и трубчатых костей, обуславливающими значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности среди лиц пожилого возраста. В сокращение продолжительности нормальной активной здоровой жизни низкотравматичные остеопоротические переломы вносят весьма весомый вклад, занимая 2-е место в структуре смертности по сравнению с онкологическими заболеваниями.

К 35 годам плотность костной ткани становится максимальной, с возрастом процессы ремоделирования усиливаются. В регуляции костного ремоделирования участвует множество гормонов: в частности паратиреоидный (ПТГ), кальцитонин, эстрогены, андрогены, гормоны роста, тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, инсулин. Так, дефицит эстрогенов опосредованно приводит к повышенному выведению кальция (Ca) с мочой, снижению его всасывания, что инициирует остеопоротические изменения (рис. 2).

Значимость остеопоротических изменений в контексте эстрогенных влияний настолько велика, что профилактика таких переломов у женщин группы риска, согласно рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов – РОАГ и Международного общества по менопаузе – IMS (2016 г.), включена в показания к назначению МГТ. К клиническим ФР относят, в частности, наличие остеопоротического перелома в анамнезе и возраст старше 65 лет. Таким пациенткам терапия должна быть назначена после консультации с эндокринологом. У пациенток моложе 65 лет план лечения составляется после измерения плотности костной ткани, оценки сопутствующих ФР, а также анализа приема глюкокортикостероидов и наличия переломов у ближайших родственников. Инструментом оценки 10-летнего риска остеопоротических переломов может выступить программа FRAX (реализованный на web-сайте метод, разработанный специализированным центром, расположенным в Великобритании), которая предусматривает анализ антропометрических данных и основных ФР остеопороза.

Если в результате обработки данных риски развития остеопороза оказались весьма велики, одним из инструментов лечения может выступить МГТ. Ее можно рассматривать также как инструмент профилактики остеопороза. У женщин в постменопаузе действие МГТ коррелирует с дозами эстрогенов: низкие концентрации дают эффект прироста, ультранизкие – эффект сохранения минеральной плотности кости (МПК). При этом положительное действие МГТ на МПК напрямую ассоциировано с длительностью проведения терапии. МГТ эффективна в предотвращении всех видов остеопоротических переломов при любом уровне риска, в связи с чем является экономичной терапией 1-й линии у женщин в возрасте 50–59 лет. Применение МГТ повышает мышечную силу и уменьшает частоту падений, оказывает положительный эффект при остеоартритах, улучшает состояние межпозвоночных дисков.

Стоит учитывать, что у женщин до 52 и старше 59 лет лучшие показатели в предотвращении потери МПК демонстрирует 17β-эстрадиол в концентрации 2 мг (в пересчете



на эстрадиол) по сравнению с дозировкой 1 мг, тогда как в возрастном интервале 52–59 лет показатели оказываются схожими. Согласно исследованиям, 1 мг эстрадиола способствует наращиванию МПК; 0,5 и 0,25 мг не влияют на прирост, но сохраняют имеющиеся показатели костной плотности, что актуально для женщин постменопаузального возраста, переходящих на микро- и ультранизкодозированные препараты МГТ. Кроме дозировки важна и длительность приема: так, исследования показали, что комбинация 17β-эстрадиол/дидрогестерон (Фемостон®) в дозировке 1/5, 1/10, 2/10 способствует значительному повышению МПК в зависимости от продолжительности терапии: лучшие данные получены у женщин, принимавших препарат в течение 12 мес (по сравнению с полугодовым лечением). При более длительном 8-летнем приеме МГТ показан значительный прирост МПК по сравнению с исходным. Результаты исследования WHI с участием пациенток, получавших гормональную терапию в течение 5,2 года, продемонстрировали значительное снижение относительного риска (ОР) переломов различной локализации (рис. 3).

Препараты линейки Фемостон® позволяют индивидуально подходить к подбору дозировки. Так, Фемостон® 1/10

предпочтителен у женщин в перименопаузе с умеренными климактерическими симптомами или при переходе с дозы 2 мг эстрадиола через 2–3 года приема МГТ (базовая терапия в перименопаузе). Фемостон® 2/10 подходит пациенткам с первичной недостаточностью яичников, ранней, хирургической менопаузой, с тяжелыми симптомами в перименопаузе или при неэффективности 1 мг эстрадиола (усиленная терапия в перименопаузе). Фемостон® 1/5 можно предложить женщинам в постменопаузе с умеренными или тяжелыми симптомами, в том числе при переходе с циклического режима (базовая терапия в постменопаузе), а Фемостон® мини – женщинам в постменопаузе с легкими симптомами или при переходе с дозы 1 мг через 3–5 лет приема МГТ (поддерживающая терапия в постменопаузе). Наряду с назначением МГТ важно скорректировать образ жизни пациентки и дотировать организм витамином D.

О целесообразности своевременного назначения МГТ говорила **Людмила Юрьевна Карахалис** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Известно, что средний возраст наступления менопаузы у российских женщин составляет 51 год при ожидаемой средней продолжительности жизни в 75 лет. Таким образом, 1/3 своей жизни женщина проводит в состоянии дефицита половых гормонов. При этом многие женщины в климактерическом периоде продолжают работать, однако приливы, нарушения сна и другие вазомоторные симптомы значительно снижают работоспособность. Роль гинеколога в поддержании активности женщин с симптомами климактерия огромна: положительный эффект от назначения МГТ на симптомы и на способность справиться с рабочей нагрузкой в непростой период отмечают 75% женщин. При выборе препаратов, направленных на лечение патологических проявлений менопаузы, важно учитывать этапы старения (STRAW+10): до наступления менопаузы целесообразно назначать препараты с циклическим режимом приема, а после – с монофазным. Кроме того, важно учитывать наличие матки (подходит комбинация эстрогенов и гестагенов); рис. 4, или ее отсутствие (только эстрогены – если нет эндометриоза); возраст пациентки (у пациенток с ранней и преждевременной менопаузой, а также при тяжелом климактерическом синдроме показаны препараты с содержанием эстрадиола 2 мг, у пациенток с естественной менопаузой (после 45 лет) или умеренным климактерическим симптомом достаточно препаратов с 1 мг эстрадиола).

Основные принципы IMS, касающиеся назначения МГТ, таковы: оптимальным терапевтическим окном для назначения

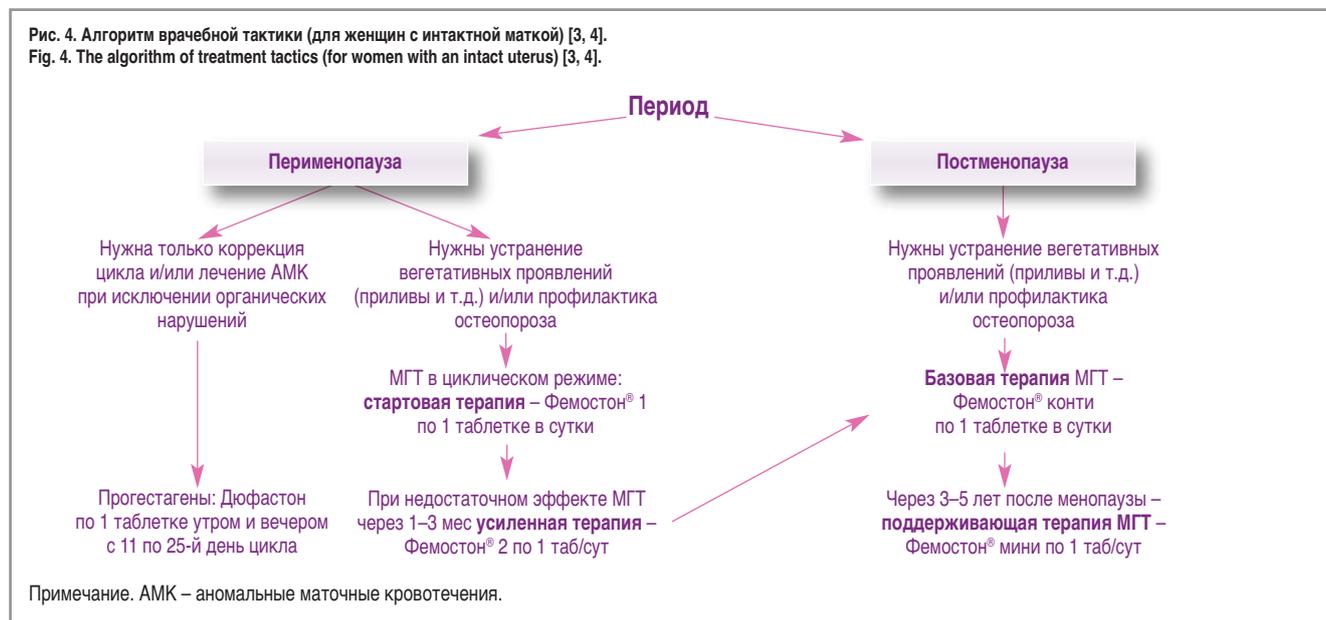


Рис. 5. Риск тромбозов, связанный с разными прогестагенами [5].  
Fig. 5. The risk of thromboembolism associated with various progestogens [5].



терапии считается интервал в течение 10 лет после последней менструации. Причины для обязательного ограничения продолжительности приема МГТ отсутствуют: данные исследования WHI и других работ подтверждают безопасность применения МГТ у здоровых женщин, начавших лечение в возрасте до 60 лет. Вопрос о продолжении терапии должен решаться индивидуально, по усмотрению женщины и врача с учетом целей лечения, оценки текущих преимуществ и рисков. Можно продолжать терапию до тех пор, пока от нее отмечается польза с точки зрения уменьшения симптоматики климактерического синдрома (Американская коллегия акушеров и гинекологов выступает против рутинного прекращения МГТ у женщин старше 65 лет) – при этом женщина обязательно должна быть информирована о рисках, связанных с терапией. Можно пробовать отменить МГТ каждые несколько лет, однако у некоторых женщин менопаузальные симптомы могут проявляться в течение многих лет и должны лечиться минимально эффективными дозами препаратов.

Учитывая отсутствие жестких ограничений по продолжительности МГТ, вопросы безопасности приобретают ключевое значение. Согласно рекомендациям ведущих мировых ассоциаций, занимающихся проблемой менопаузы (IMS, Североамериканское общество по менопаузе – NAMS, ROAG), предпочтительными гестагенами в составе МГТ становятся микронизированный прогестерон и дидрогестерон. Комбинация эстрадиола/дидрогестерона (Фемостон®) хорошо зарекомендовала себя в свете снижения кардиометаболических рисков: на фоне приема препарата отмечены снижение уровня глюкозы и инсулина, нормализация липидного профиля, предотвращение инсулинорезистентности и СД 2-го типа. Применение 17β-эстрадиола/дидрогестерона в течение нескольких лет не связано с повышением сердечно-сосудистого риска (по сравнению с отсутствием терапии или другими формами МГТ). Это же касается и риска развития онкологических заболеваний.

Немаловажной задачей МГТ становится сохранение внешней привлекательности пациентки: о потере эластичности и старении кожи заявляют 61–62% женщин старше 50 лет (чему, несомненно, способствует дефицит половых гормонов). В связи с этим интересным представляется влияние МГТ на состояние кожи пациенток: препараты Фемостон® 1 и Фемостон® конти продемонстрировали регресс основных симптомов старения кожи (сухости, шелушения, снижения тургора, морщин).

IMS рекомендует МГТ как наиболее эффективный метод терапии климактерических симптомов, в частности атрофических изменений в слизистой оболочке влагалища и коже. Еще одним «бонусом» терапии МГТ становится улучшение качества жизни и сексуальной функции: анализ ре-

зультатов 5 исследований, включавших более 1 тыс. женщин, которые принимали комбинацию 17β-эстрадиола и дидрогестерона в течение 12–26 мес, показал практически полное купирование приливов и улучшение настроения, уменьшение случаев бессонницы, улучшение качества жизни пациенток на фоне проводимой терапии.

Тему сердечно-сосудистых рисков в менопаузе продолжил **Максим Робертович Кузнецов** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Каждая 5-я россиянка боится принимать гормональные препараты из-за осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Порой этот страх небезоснователен, и врачу очень важно оценивать риск венозных тромбозов перед назначением МГТ: микронизированный прогестерон и дидрогестерон не увеличивают риска тромбозов (рис. 5).

Дидрогестерон оказывает селективное действие на прогестероновые рецепторы, обладает очень высокой аффинностью к рецепторам, способствуя профилактике гиперпластических процессов. Этот гестаген не увеличивает риск артериальных и венозных тромбозов, а при минимальных дозах эстрогенов (например, в составе препарата Фемостон® мини) снижает эти показатели. Исследование, анализирующее результаты применения МГТ в течение 20 лет и включавшее более 80 тыс. участников, показало самый низкий риск венозной тромбозов (ВТЭ) при приеме комбинации эстрадиола и дидрогестерона по сравнению с другой пероральной МГТ, вне зависимости от схемы приема (циклической или непрерывной), возраста пациенток, а также массы тела. Частота смертельных исходов по причине неблагоприятных сердечно-сосудистых событий снижается на 30–40% у женщин в возрасте 50–59 лет при приеме МГТ.

Назначение МГТ женщинам старше 40 лет, страдающих эндометриозом, осветил **Тоби Де Вильерс** – профессор кафедры гинекологии Стелленбосского университета (Южно-Африканская Республика). Известно, что эндометриоз относится к эстрогензависимым заболеваниям. Эндометриозная ткань характеризуется более высокой локальной восприимчивостью к эстрадиолу, что может быть связано с повышенным синтезом ароматазы и нарушением конверсии мощного эстрадиола в менее активный эстрол. Процесс преобразования пролиферативного эндометрия в секреторный, обусловленный прогестероном, в эндометриозной ткани подавляется локальным увеличением эндогенного эстрадиола. Резистентность к прогестерону – одна из возможных причин эндометриоза, поэтому в качестве терапии заболевания пациенткам назначают препараты, влияющие на рецепторы прогестерона (селективные модуляторы и пр.). В настоящее время прогестагены рассматриваются как препараты 1-й линии терапии при эндометриозе. Одним из таких прогестагенов становится дидрогестерон – стереоизомер прогестерона. Дидрогестерон высокоселективен к рецепторам прогестерона, поэтому обладает минимальными побочными эффектами (не оказывает эстрогенного, андрогенного и глюкокортикоидного действия) и демонстрирует хороший клинический эффект в отношении болевого симптома и размеров эндометриозных очагов. В комбинации с эстрадиола валератом он может применяться в качестве «терапии прикрытия» на фоне лечения аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона, приводящего к менопаузальному состоянию с вазомоторными симптомами, потерей костной ткани и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами.

Эндометриоз может сохраняться и в состоянии эстрогенодефицита – менопаузе – из-за локальной продукции эстрогенов в эктопической ткани эндометрия. В этот период заболевание характеризуется меньшей активностью и меньшим объемом поражения, проявляется тазовой болью и диспареунией и часто связано с аутоиммунными заболеваниями – гипотиреозом, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой. У таких пациенток решение о

применении МГТ принимается индивидуально с учетом соотношения рисков и преимуществ терапии. При этом стоит учитывать, что МГТ не противопоказана пациенткам с ранее диагностированным эндометриозом. В постменопаузе у женщин, ранее лечившихся от эндометриоза, стоит выбирать комбинированные пероральные препараты МГТ, содержащие эстрадиол/дидрогестерон, в минимально эффективной дозе для снижения риска злокачественного перерождения очагов, рака молочной железы и тромбоемболии. В этом случае продолжительность терапии должна определяться показаниями.

В другой лекции Тоби Де Вильерса затронута тема безопасности МГТ, в том числе со стороны молочной железы и эндометрия. Как показывают последние обзоры, риск рака молочной железы на фоне МГТ зависит от типа гестагена, входящего в состав МГТ, при этом метаболически нейтральные гестагены, такие как прогестерон и дидрогестерон, не ассоциированы с риском рака молочной железы в отличие от синтетических гестагенов. Стоит помнить, что гестагены назначаются в составе МГТ именно с целью защиты эндометрия от пролиферативного действия эстрогенов. Тоби Де Вильерс отметил, что применение микронизированного прогестерона в отличие от дидрогестерона ассоциировано со сложностью дозирования и, со-

ответственно, частыми случаями гиперпластических процессов, что подтверждают последние данные. На основании этого сделан вывод, что именно дидрогестерон является гестагеном выбора в составе МГТ.

#### **Литература/References**

1. Feinglos MN, Bethel MA. *Duke University. Medical Center Durham, NC. 2008; p. 321–33.*
2. Rossouw JE et al. *Hormone Replacement Therapy for the Treatment and Prevention of Osteoporosis. IMAJ 2004; 6: 642–3.*
3. *Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова, В.Е.Радзинского, И.Б.Манухина. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Gynecology. National leadership. Ed. G.M.Savelieva, G.T.Sukhikh, V.N.Serov, V.E.Radzinsky, I.B.Manukhin. Ed. 2nd, rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]*
4. Овсянникова Т.В. *Поздний репродуктивный и менопаузальный периоды: факторы риска нездоровья женщины. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2017; 2 (38): 47–30. [Ovsiannikova T.V. Pozdnii reproduktivnyi i menopauzal'nyi periody: faktory riska nezdorov'ia zhenshchiny. StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak. 2017; 2 (38): 47–30 (in Russian).]*
5. Canonico M et al. *The ESTHER study. Circulation 2007; 115 (7): 840–5.*

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2019

# Метастатическое поражение головного мозга у больной раком шейки матки: клиническое наблюдение

Н.В. Севян<sup>1,2</sup>, В.Б. Карахан<sup>2</sup>, А.Х. Бекяшев<sup>2</sup>, Д.Р. Насхлеташвили<sup>2</sup>, Н.А. Козлов<sup>2</sup>, Е.В. Прозоренко<sup>1</sup>, Д.М. Белов<sup>2</sup>, Д.Е. Автомонов<sup>1</sup>, А.А. Митрофанов<sup>2</sup>, М.В. Ломая<sup>1</sup>, Л.Т. Мамедова<sup>2</sup>, Б.И. Поляков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

✉hope-sev@yandex.ru

## Аннотация

Метастатическое поражение головного мозга у больных раком шейки матки встречается крайне редко. Появление интракраниальных метастазов является отсроченным нежелательным явлением и признаком неблагоприятного прогноза. В данной работе мы представляем случай метастатического поражения головного мозга при раке шейки матки с проведенным комплексным лечением и длительной безрецидивной выживаемостью пациентки.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, церебральные метастазы, метастазы рака шейки матки.

**Для цитирования:** Севян Н.В., Карахан В.Б., Бекяшев А.Х. и др. Метастатическое поражение головного мозга у больной раком шейки матки: клиническое наблюдение. Гинекология. 2019; 21 (3): 46–48. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190520

Clinical Case

## Metastatic brain lesions in patients with cervical cancer: a case report

Nadezhda V. Sevyan<sup>1,2</sup>, Vladislav B. Karakhan<sup>2</sup>, Ali Kh. Bekyashev<sup>2</sup>, David R. Naskhletashvili<sup>2</sup>, Nikolai A. Kozlov<sup>2</sup>, Evgeniy V. Prozorenko<sup>1</sup>, Dmitriy M. Belov<sup>2</sup>, Dmitry E. Aftomonov<sup>1</sup>, Alexey A. Mitrofanov<sup>2</sup>, Marina V. Lomaya<sup>1</sup>, Lala T. Mamedova<sup>2</sup>, Boris I. Polyakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

✉hope-sev@yandex.ru

## Abstract

Brain metastases from uterine cervical carcinoma are very rare. The development of intracranial metastases is a long-term adverse event indicating poor prognosis. In this paper, we present a case of cervical cancer with a brain metastasis in a patient who received combination therapy and demonstrated long-term progression-free survival.

**Key words:** cervical carcinoma, brain metastases, metastatic cervical cancer.

**For citation:** Sevyan N.V., Karakhan V.B., Bekyashev A.Kh. et al. Metastatic brain lesions in patients with cervical cancer: a case report. Gynecology. 2019; 21 (3): 46–48. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190520

## Введение

Рак шейки матки (РШМ) составляет около 10% в структуре злокачественных новообразований репродуктивных органов, или 4–6% всех злокачественных опухолей женщин. Среди опухолей органов репродуктивной системы РШМ занимает 3-е место после рака молочной железы и рака эндометрия [1].

Около 1/2 заболевших РШМ погибают от прогрессирования заболевания. По данным Я.В. Бохмана (2002 г.), у больных РШМ с рецидивами и метастазами прогноз течения заболевания крайне неблагоприятный [2]. Всего 10–15% больных доживают до 1 года после факта установления метастазирования или рецидивирования опухоли [3].

Метастазы в головной мозг РШМ встречаются крайне редко. Тем не менее за последние годы отмечено увеличение числа случаев метастазирования, что, возможно, связано с улучшением лечения первичных опухолей шейки матки и, таким образом, длительной выживаемостью пациенток [4–6]. Первое упоминание о церебральных метастазах РШМ появилось в 1949 г., диагноз установлен при аутопсии [7]. В последующем в литературе описаны отдельные случаи метастазирования РШМ в головной мозг. Согласно данным различных клинических наблюдений [8–12] частота встречаемости церебральных метастазов колеблется от 0,5–1,2%. Распространение в головной мозг метастазов РШМ осуществляется гематогенным путем. Тем не менее наличие опухолевых клеток в сосудистом русле не всегда приводит к развитию церебральных метастазов. Метастатическое поражение головного мозга, вероятнее всего, свя-

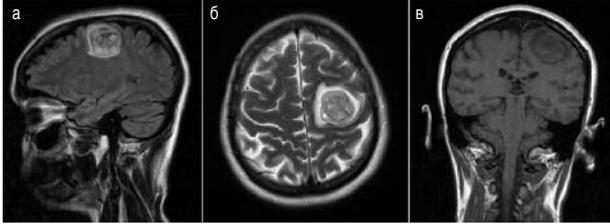
зано с диссеминацией процесса, особенно при наличии метастазов в легких. Это подтверждается сообщениями о том, что легкие являются наиболее частыми органами-мишенями при различных опухолях, таких как рак почки, рак молочной железы, меланома и в том числе при РШМ. Однако в литературе описаны случаи пациенток с церебральными метастазами РШМ без метастатического поражения легких [13–17]. В нейрохирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» имеется опыт лечения пациенток с церебральными метастазами РШМ с использованием комплексного (хирургическое лечение в сочетании с химиолучевой терапией) и комбинированного (химиолучевая терапия) методов лечения. Отмечены случаи длительного безрецидивного выживания от 3–5 лет после проведенного лечения.

В нашей статье представлен случай изолированного солитарного метастазирования РШМ в головном мозге, анализ проведенного комплексного лечения с целью характеристики клинической картины и возможного благоприятного прогноза течения заболевания при данной патологии.

## Клиническое наблюдение

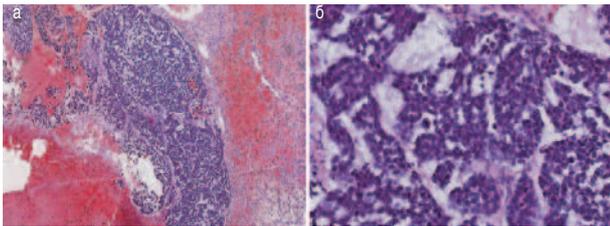
Пациентка 43 лет в 2013 г. проходила лечение в Московском онкологическом диспансере по поводу РШМ IIa стадии T2aN0M0. Большой проведено лечение: 27.06.2013 – расширенная экстирпация матки с придатками. Гистологическое заключение: комбинированный РШМ, представленный преимущественно аденоидно-базальным раком (протяженность опухоли 4,7 см, глубина 2,3 см) и мелким

**Рис. 1.** МРТ головного мозга: в левой теменной доле метастаз солидного строения с зоной перифокального отека мозгового вещества.  
**Fig. 1.** MRI of the brain: in the left parietal lobe metastasis of a solid structure with a zone of perifocal edema of the brain substance is present.



**Рис. 2.** Метастаз аденокистозного рака в головном мозге: а – фрагменты мозговой ткани с крупными очагами роста метастатического аденокистозного рака (центральная и верхняя левая части снимка), окруженными рыхлой отечной тканью с обилием незрелых сосудов капиллярного типа и обширными свежими кровоизлияниями. Окраска гематоксилин-эозином, ув. 50; б – опухоль представлена сливающимися узлами из трабекулярных структур различной формы и размеров, среди отечной реактивной стромы типичное решетчато-микрокистозное строение опухоли в метастатическом очаге утрачено. В опухоли отмечаются продукция большого количества мyxоидного матрикса и высокая митотическая активность. Окраска гематоксилин-эозином, ув. 400.

**Fig. 2.** Metastasis of adenocystic cancer in the brain: a – fragments of brain tissue with large foci of growth of metastatic adenocystic cancer (central and upper left parts of the picture), surrounded by loose edematous tissue with an abundance of immature capillary vessels and extensive fresh hemorrhages. Stained with hematoxylin-eosin, SW. 50; b – the tumor is represented by merging nodes from trabecular structures of various shapes and sizes; among the edematous reactive stroma, the typical lattice-microcystic structure of the tumor in the metastatic lesion is lost. The production of a large amount of myxoid matrix and high mitotic activity are noted in the tumor. Stained with hematoxylin-eosin, SW. 400.

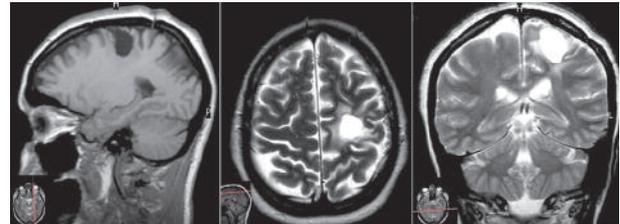


участком инвазивного высокодифференцированного плоскоклеточного рака (протяженность 0,6 см). Лимфатические узлы (б) клетчатки таза справа без признаков роста опухоли. Лимфатические узлы (12) клетчатки таза слева без признаков роста опухоли. Лейомиомы тела матки. Эндометриоз тела матки 1-й степени. В сентябре 2013 г. проведен послеоперационный курс лучевой терапии на область малого таза. После лечения пациентка наблюдалась у онколога по месту жительства, проходила комплексное обследование каждые 3 мес, отмечалась ремиссия заболевания.

21.01.2015 у пациентки появились жалобы на онемение и слабость в правой руке, затем присоединились слабость и онемение в правой ноге (описанные симптомы развились остро с 16.30–20.30). Позже произошел фокальный судорожный приступ в правой ноге, после которого отмечено нарастание двигательного дефицита. С подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения госпитализирована в отделение неврологии ГКБ Москвы, выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, при которой выявлен метастаз в левой теменной доле (рис. 1). Пациентке выполнено комплексное обследование, данных по поводу прогрессирования процесса по другим органам не выявлено. Пациентка была направлена для дальнейшего лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». При неврологическом осмотре: пирамидная симптоматика в виде правосторонней гемиплегии, общемозговая и пароксизмальная симптоматика. На фоне терапии дексаметазоном неврологическая симптоматика частично регрессировала.

По решению консилиума, проведенного с участием нейрохирургов, радиологов и химиотерапевтов, на I этапе па-

**Рис. 3.** МРТ головного мозга: состояние после удаления метастаза из левой теменной доли; без признаков рецидива и прогрессирования заболевания в головном мозге.  
**Fig. 3.** MRI of the brain: condition after removal of metastasis from the left parietal lobe; without signs of relapse and disease progression in the brain.



циентке выполнено хирургическое лечение: микрохирургическое блоковое удаление метастаза из левой теменной доли головного мозга. В послеоперационном периоде неврологические симптомы регрессировали.

Гистологическое заключение: фрагменты ткани головного мозга с кровоизлияниями, метастазом аденокистозного рака (рис. 2).

На II этапе проведена лучевая терапия на область ложа удаленного метастаза в левой теменной области – разовая очаговая доза – 5 Гр, суммарная очаговая доза – 30 Гр.

По настоящее время отмечается ремиссия заболевания по данным комплексного обследования: МРТ головного мозга (рис. 3), комплексного ультразвукового исследования, рентгенологического исследования органов грудной клетки, проводимого 1 раз 3 мес, что составляет 52 мес с момента проведенного лечения.

## Заключение

РШМ является наиболее распространенным злокачественным заболеванием женских половых органов. Чаще всего отдаленное метастазирование при РШМ происходит в легкие, кости, печень. Метастазирование РШМ в головной мозг встречается крайне редко, обычно наблюдается на поздних стадиях заболевания и имеет неблагоприятный прогноз. В представленном клиническом наблюдении причиной развития неврологического дефицита у больной, страдавшей РШМ, стало метастатическое поражение головного мозга. В настоящее время не выработаны стандарты по лечению метастатического поражения головного мозга при РШМ.

Лечение метастазов в головном мозге включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию либо их комплексное применение, в зависимости от клинического состояния пациента, и в первую очередь комплекс проводимых лечебных мероприятий зависит от первоисточника церебрального метастазирования. Хирургическое вмешательство применяется при одиночном поражении или смежных множественных церебральных метастазах в случаях с диагностической неопределенностью, а также при опасных для жизни и критически локализованных метастазах. Выявление метастазов в головном мозге на более ранних стадиях позволяет своевременно провести противоопухолевое лечение и рассчитывать на улучшение отдаленных результатов.

Учитывая описанное клиническое наблюдение, лечение пациенток с метастазами РШМ в головном мозге с применением хирургического метода в сочетании с адьювантной лучевой терапией обеспечивает более длительную выживаемость, улучшение неврологического состояния и меньшую частоту рецидивов заболевания.

Хирургическая резекция выполнена на основе теории о том, что стратегии лечения должны быть сосредоточены главным образом на паллиативной помощи, но в некоторых случаях вмешательство совершается с целью облегчения симптомов и улучшения качества жизни пациентов. Несмотря на неблагоприятный прогноз в общих обзорах, мы сообщили об успешных результатах хирургической резекции и послеоперационной лучевой терапии.

Стратегии лечения должны быть индивидуализированы в целях способствования устранения симптомов заболевания, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. Онкогинекология. 2018; 3: 64–78.  
[Aksel' E.M., Vinogradova N.N. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskikh reproduktivnykh organov. Onkoginekologiya. 2018; 3: 64–78 (in Russian).]
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002; с. 195–229.  
[Bokhman Ya.V. Guide to gynecological oncology. Saint Petersburg: Foliant, 2002; p. 195–229 (in Russian).]
3. Гончарук И.В., Воробьева Л.И., Неспрядько С.В., Пузырная И.Н. Ретроспективный анализ больных с рецидивами и метастазами рака шейки матки. Сб. материалов VII съезда онкологов России. М., 2009; с. 2.  
[Goncharuk I.V., Vorob'eva L.I., Nespryad'ko S.V., Puzyrnaya I.N. Retrospective analysis of patients with relapses and metastases of cervical cancer. Sb. materialov VII s'ezda onkologov Rossii. Moscow, 2009; p. 2 (in Russian).]
4. Kumar L, Tanwar RK, Singh SP. Intracranial metastasis from carcinoma cervix and review of literature. Gynecol Oncol 1992; 46: 391–2.
5. Chura JC, Shukla K, Argenta PA. Brain metastasis from cervical carcinoma Int J Gynecol Cancer 2007; 17: 141–6.
6. Park SH, Ro DY, Park BJ et al. Brain metastasis from uterine cervical cancer. J Obstet Gynaecol Res 2010; 36: 701–4.
7. Andrew J, Baker JM. Cerebral metastasis from cervical carcinoma. J Obstet Gynecol Br Emp 1953; 60: 545–9.
8. Buchsbaum HJ, Rice AC. Cerebral metastasis in cervical carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1972; 114: 276–8.
9. Cormio G, Pellegrino A, Landoni F. Brain metastasis from cervical carcinoma. Tumori 1996; 82: 394–6.
10. Cormio G, Colamaria A, Loverro G. Surgical resection of a cerebral metastasis from cervical cancer: case report and review of literature. Tumori 1999; 85: 65–7.
11. Ditzel LF, Pereira CU, Arajo JC. Cerebral metastasis of cervical uterine cancer. Neuropsiquiatr 2006; 64 (2-A): 300–2.
12. Friedman M, Nissenbaum M, Lakier R et al. Brain metastasis in early cancer of uterine cervix. South Afr Med J 1983; 64: 488–9.
13. Kaleigh F, Dibson D G, Jose M et al. Cervical cancer metastasis to the brain: A case report and review of literature. Surg Neurol Int 2017; 8: 181.
14. Branch BC, Henry J, Vecil GG. Brain metastases from cervical cancer – A short review. Tumori 2014; 100: 171–9.
15. Chung SB, Jo KI, Seol HJ et al. Radiosurgery to palliate symptoms in brain metastases from uterine cervix cancer. Acta Neurochir 2013; 155: 399–405.
16. Hwang JH, Yoo HJ, Lim MC et al. Brain metastasis in patients with uterine cervical cancer. J Obstet Gynaecol Res 2013; 39: 287–91.
17. Sato Y, Tanaka K, Kobayashi Y et al. Uterine cervical cancer with brain metastasis as the initial site of presentation. J Obstet Gynaecol Res 2015; 41: 1145–8.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Севян Надежда Вагаршаковна** – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач отд-ния нейрохирургического (нейроонкологического), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: hope-sev@yandex.ru

**Карахан Владислав Борисович** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния нейрохирургического (нейроонкологического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: karakhan@yandex.ru

**Бекашев Али Хасьянович** – д-р мед. наук, проф., зав. нейрохирургическим (нейроонкологическим) отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: abekyashev@gmail.com

**Насхлеташвили Давид Романович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния нейрохирургического (нейроонкологического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: nas-david@yandex.ru

**Козлов Николай Александрович** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: newbox13@mail.ru

**Прозоренко Евгений Владимирович** – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: prozorenko1984@mail.ru

**Белов Дмитрий Михайлович** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния нейрохирургического (нейроонкологического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: dmbelov@mail.ru

**Автомонов Дмитрий Евгеньевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dgino@yandex.ru

**Митрофанов Алексей Андреевич** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния нейрохирургического (нейроонкологического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: mitrofanov-aa@list.ru

**Ломая Марина Валерьяновна** – ассистент каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: marine16-10@yandex.ru

**Мамедова Лала Тофиковна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: lm.1972@mail.ru

**Поляков Борис Иванович** – канд. мед. наук, проф. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: bipolyakov@mail.ru

**Nadezhda V. Sevyan** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: hope-sev@yandex.ru

**Vladislav B. Karakhan** – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: karakhan@yandex.ru

**Ali Kh. Bekyashev** – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: abekyashev@gmail.com

**David R. Naskhletashvili** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: nas-david@yandex.ru

**Nikolai A. Kozlov** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: newbox13@mail.ru

**Evgeniy V. Prozorenko** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: prozorenko1984@mail.ru

**Dmitriy M. Belov** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: dmbelov@mail.ru

**Dmitry E. Aftomonov** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dgino@yandex.ru

**Alexey A. Mitrofanov** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: mitrofanov-aa@list.ru

**Marina V. Lomaya** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: marine16-10@yandex.ru

**Lala T. Mamedova** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: lm.1972@mail.ru

**Boris I. Polyakov** – Cand. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: bipolyakov@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2019